

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der tonische Einfluß supramedullärer Strukturen
auf den arteriellen Blutdruck und die
Myocardkontraktilität

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Norbert Treese
aus Neuwied

M a i n z 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0005

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der tonische Einfluß supramedullärer Strukturen
auf den arteriellen Blutdruck und die
Myocardkontraktilität

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Norbert Treese
aus Neuwied

M a i n z 1975



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. E. Straub
Referent:	Prof. Dr. H. Niemczyk
Korreferent:	Prof. Dr. P. Schölmerich

0.101	Vorbereitung der Arbeit	1
0.102	Einleitung in die Arbeit	2
0.103	Einleitung in die Arbeit	3
0.104	Einleitung in die Arbeit	4
0.105	Einleitung in die Arbeit	5
0.106	Einleitung in die Arbeit	6
0.107	Einleitung in die Arbeit	7
0.108	Einleitung in die Arbeit	8
0.109	Einleitung in die Arbeit	9
0.110	Einleitung in die Arbeit	10
0.111	Einleitung in die Arbeit	11
0.112	Einleitung in die Arbeit	12
0.113	Einleitung in die Arbeit	13
0.114	Einleitung in die Arbeit	14
0.115	Einleitung in die Arbeit	15
0.116	Einleitung in die Arbeit	16
0.117	Einleitung in die Arbeit	17
0.118	Einleitung in die Arbeit	18
0.119	Einleitung in die Arbeit	19
0.120	Einleitung in die Arbeit	20
0.121	Einleitung in die Arbeit	21
0.122	Einleitung in die Arbeit	22
0.123	Einleitung in die Arbeit	23
0.124	Einleitung in die Arbeit	24
0.125	Einleitung in die Arbeit	25
0.126	Einleitung in die Arbeit	26
0.127	Einleitung in die Arbeit	27
0.128	Einleitung in die Arbeit	28
0.129	Einleitung in die Arbeit	29
0.130	Einleitung in die Arbeit	30
0.131	Einleitung in die Arbeit	31
0.132	Einleitung in die Arbeit	32
0.133	Einleitung in die Arbeit	33
0.134	Einleitung in die Arbeit	34
0.135	Einleitung in die Arbeit	35
0.136	Einleitung in die Arbeit	36
0.137	Einleitung in die Arbeit	37
0.138	Einleitung in die Arbeit	38
0.139	Einleitung in die Arbeit	39
0.140	Einleitung in die Arbeit	40
0.141	Einleitung in die Arbeit	41
0.142	Einleitung in die Arbeit	42
0.143	Einleitung in die Arbeit	43
0.144	Einleitung in die Arbeit	44
0.145	Einleitung in die Arbeit	45
0.146	Einleitung in die Arbeit	46
0.147	Einleitung in die Arbeit	47
0.148	Einleitung in die Arbeit	48
0.149	Einleitung in die Arbeit	49
0.150	Einleitung in die Arbeit	50

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

I n h a l t

Seite

0.100	E i n l e i t u n g	
	Kreislaufregulation in alter und neuer Sicht	1
0.110	Fragestellung der Untersuchung:	
	Tonischer Einfluß supramedullärer Strukturen auf den arteriellen Blutdruck und die Myocard- kontraktilität	3
0.120	Grundlagen der Herzmuskeldynamik	4
0.200	M e t h o d e	
0.210	Tierart, Umfang der Versuchsserie	9
0.211	Versuchspräparate	9
0.220	Narkose, angewandte Narkotika	10
0.221	Muskelrelaxation	12
0.222	Beatmung	12
0.230	Operative Eingriffe am Zentralnervensystem	13
0.231	Operative Eingriffe am Herzkreislaufsystem	14
0.240	Registriertechnik, registrierte Meßgrößen	15
0.241	Druckmessung im arteriellen System	15
0.242	Druckmessung im linken Ventrikel	15
0.243	Messung der Druckanstiegsgeschwindigkeit	18
0.244	EKG-Aufzeichnung	20
0.300	E r g e b n i s s e	
0.310	Vorbemerkung:	
	Funktionstüchtigkeit des Versuchsmodells	21
0.320	Varianz der individuellen Kreislaufparameter unter sukzessiver Hirnstammabtragung	24
0.321	Systolischer und diastolischer Aortendruck	27
0.322	Ventrikeldruck und isovolumetrischer Druck	29
0.323	Druckanstiegsgeschwindigkeit	30
0.324	Kontraktilitätsparameter	30
0.325	Herzfrequenz	34

0.330	Korrelation und Regression der individuellen Kreislaufparameter bei den sukzessiven Hirn- schnitten	35
0.331	Korrelation des systolischen und diastolischen Aortendrucks	37
0.332	Korrelation des Ventrikeldrucks zur Druckanstiegsgeschwindigkeit	40
0.333	Korrelation des diastolischen Aortendrucks zur Druckanstiegsgeschwindigkeit	43
0.334	Korrelation der Kontraktilitätsparameter untereinander	44
0.335	Korrelation der Kontraktilitätsparameter zur Herzfrequenz	46
0.340	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
0.400	D i s k u s s i o n	
0.410	Cardiovasculär tonisierende Wirkung corticaler Strukturen	49
0.420	Cardiovasculär tonisierende Wirkung diencephaler Strukturen	51
0.430	Hämodynamik unter corticalem und diencephalem Einfluß	53
0.440	Cardiovasculär tonisierende Wirkung mes-rhombencephaler Strukturen	54
0.450	Hämodynamik unter diencephalem und rhombencephalem Einfluß	56
0.460	Ventrikeldynamik unter dem Einfluß des Barorezeptorsystems	59
0.500	S c h l u ß b e m e r k u n g	62
0.600	S t a t i s t i k	
0.610	Varianzanalyse	Anhang I-VIII
0.620	Mittelwertsvergleich	Anhang IX
0.630	Regressionsanalyse	Anhang X-XII
0.700	L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	Anhang XIII-XXX

0.100 E i n l e i t u n g

Der Begriff Kreislaufregulation bezeichnet im wesentlichen Vorgänge, die die Anpassung des Kreislaufs an den Versorgungsbedarf des Gewebes gewährleistet (KOEPCHE 1972).

Nach klassischer Auffassung mußte im Mittelpunkt solcher Regulationsvorgänge die Konstanzhaltung des arteriellen Blutdrucks stehen, die einerseits durch eine myogene Steuerung der Herzauswurfsleistung im Sinne der FRANK-STARLING-STRAUB-Mechanik gewährleistet wird, andererseits durch zentralnervöse Kontrolle innerhalb eines durch reflektorische Selbststeuerung geregelten Systems (KOCH 1931, SCHAEFER 1967).

Die grundlegenden Elemente der zentralnervösen Kreislaufkontrolle waren zu Beginn unseres Jahrhunderts bereits bekannt: Die Existenz von tonisch aktiven Neuronen in der Medulla oblongata, die durch Afferenzen cardiovasculärer Rezeptoren modifiziert, mit Hilfe von sympathischen und parasympathischen Fasern Herztätigkeit und Blutgefäßweite kontrollieren (FOLKOW 1971).

Schien damit zunächst ein befriedigendes, durch spätere Untersuchungen vielfältig bestätigtes und vervollständigtes Konzept der Kreislaufregulation vorzuliegen (HEYMANNS 1958, UVNÄS 1960, FOLKOW 1965, KORNER 1971), stellte sich in jüngerer Zeit mehr und mehr die Frage nach dem Einfluß supramedullärer Strukturen auf die Kreislauffähigkeit. Insbesondere richtete sich die Aufmerksamkeit, ausgehend von den bereits hinreichend bekannten affektiv ausgelösten Kreislaufreflexen, auf die Analyse corticaller und hypothalamischer Einflußnahme auf die Kreislauffunktion (HESS 1948, RUSHMER 1959, UVNÄS 1960, PEISS 1965).

Inzwischen steht die Existenz supramedullärer, cardiovasculär wirksamer Areale außer Zweifel, obwohl aufgrund unterschiedlicher methodischer Ansätze zum Teil widersprüchliche Aussagen gemacht wurden, so daß von einem vollständigen Konzept einer integrierten Kreislaufregulation nicht gesprochen werden kann (BAUST 1968). Zeigt doch die kritische Betrachtung der beiden

am häufigsten angewandten experimentellen Untersuchungstechniken eine starke Einschränkung der durch sie gewonnenen Erkenntnisse; sind es bei der Ablationstechnik Faktoren, wie unspezifische Gewebsverletzung und Blutungen durch den operativen Eingriff, die spezifische zentralnervöse Kreislaufwirkungen vortäuschen oder auch maskieren können, so ist es bei der gewebeschonenden lokalisierten Elektrostimulation die artifizielle Versuchsbedingung, da eine unter Stimulation nachgewiesene potentielle Verbindung zwischen stimulierter Region und Effektor keineswegs unter physiologischen Bedingungen wirksam zu sein braucht (KORNER 1971).

Das Postulat, kreislaufwirksame Hirnareale unter physiologischen Bedingungen zu prüfen, ganz gleich mit welcher Methode, steht in fast unüberbrückbarem Widerspruch zur Notwendigkeit einer bei experimentellen Untersuchungen unerläßlichen Narkose. Sind es doch die gleichen Hirnstrukturen, deren Kreislaufaktivität zu prüfen ist, die andererseits in völlig unphysiologischer Weise alteriert werden (BAUST 1968, POEPLAU 1971).

Der Vorbehalt gegenüber der Narkose und die Problematik des methodischen Vorgehens entzieht die zentralnervösen Strukturen dem einfachen experimentellen Zugriff und macht ein differenziertes Versuchsmodell erforderlich, das die genannten Störgrößen gegen die zu messenden Effektorgrößen sorgfältig ausbalanciert.

Die Untersuchung kreislaufaktiver Hirnareale erfolgt unter Registrierung einer Kreislauffunktionsgröße als Indikator für einen zentral ausgelösten Kreislaufreflex. Stand nach klassischer Auffassung im Mittelpunkt der Kreislaufregulation die Konstanthaltung des arteriellen Blutdrucks (WAGNER 1950), so muß ein kontinuierlich registrierter Blutdruck als eine ideale, weil leicht zu messende Indikatorgröße für eine neurophysiologische Kreislaufanalyse angesehen werden (THURAU 1974). Die Bedeutung des Blutdrucks als indikative Kreislauffunktionsgröße ist jedoch erheblich herabgesetzt, wenn nach neuerer Auffassung im Vordergrund der Kreislaufregulationsvorgänge die ausreichende Gewebsdrainage bei wechselnder Organleistung steht, mehr noch, wenn eine individuelle Sollwertkonstanz des Blutdrucks

sehr umstritten ist (SCHAEFER 1974). Als äußeres Symptom der sich an die Gewebedurchblutung anpassenden Kreislauffunktion ist der arterielle Blutdruck die Resultierende aus einer Vielzahl von Teilfunktionen des Kreislaufs, deren Gleichgewicht durch die zentrale Aktivierung autonomer Nerven modifiziert wird (THURAU 1974, SCHAEFER 1974). So kann nicht mehr so sehr die Frage nach dem zentralnervösen Einfluß auf den arteriellen Blutdruck im Vordergrund stehen, vielmehr das Problem der zentralnervösen Steuerung der den Blutdruck bestimmenden Teilfaktoren.

Untersuchungen zum supramedullären Einfluß auf das Herzkreislaufsystem müssen sich daher auf die Analyse zentralnervöser Aktivität mit ihrer Wirkung an ihrem spezifischen Angriffspunkt im kardiovaskulären System richten, d.h., es ist der Einfluß supramedullärer Strukturen auf die Gefäßperipherie und auf den kontraktilen Myocardzustand zu prüfen.

0.110 Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Vorangehende Publikationen haben über ein Versuchsmodell berichtet, das in besonderem Maße zur Analyse kreislaufwirksamer Hirnareale beiträgt (NIEMCZYK 1970).

Am narkosefreien Hirnstammpräparat konnte mit Hilfe der Ablationstechnik unter sukzessiver Ausschaltung zentraler Hirnstrukturen substratspezifische, tonische sowie phasische Kreislaufwirkungen untersucht werden, die sich durch strenge Reproduzierbarkeit bei narkosefreien Versuchsbedingungen auszeichnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen zur tonisierenden Wirkung supramedullärer Strukturen auf die Myocardkontraktilität und den arteriellen Blutdruck. Insbesondere sollte geklärt werden, ob die gleichen Hirnstrukturen, die an der tonischen Blutdruckeinstellung beteiligt sind, auch einen tonisierenden Einfluß auf die Myocardkontraktilität ausüben.

O.120 Grundlagen der Herzmuskeldynamik

Das Verständnis der Herzfunktion erfordert neben der Beschreibung der Ventrikeldynamik im Sinne eines Pumpenmechanismus' die Analyse der Herzmuskelmechanik, insbesondere der myocardialen Kontraktionsvorgänge, die als bedeutende Regelgröße die Anpassung des Herzens an die unterschiedlichen Kreislauftsituationen gewährleisten.

Experimentell konnte gezeigt werden, daß die am Skelettmuskel gewonnenen Erkenntnisse über die Kontraktionsmechanik prinzipiell auch für den Herzmuskel gültig sind (SONNENBLICK 1962, SIEGEL 1964, KRAYENBÜHL 1969, MORGENSTERN 1972) und damit auch das von HILL entwickelte 3-Komponenten-Muskel-Modell anwendbar ist. Dieses postuliert die Zusammensetzung des Muskels aus einem aktiv kontraktilem Element (CE), einem dazu in Serie geschalteten passiv elastischen Element (SE) sowie einem zu beiden Komponenten parallel geschalteten passiv elastischen Element (PE) (HILL 1938, 1953). Demnach ist die isometrische Kontraktion des Skelettmuskels durch folgenden Vorgang gekennzeichnet: Ausgehend von einer bestimmten Faserlänge, die durch die elastischen Eigenschaften des parallel-elastischen Elements (PE) und die durch verschiedene Gewichte (Preload) veränderbare Dehnungslage gegeben ist, erfolgt die Kontraktion der Faser durch die Verkürzung des kontraktilem Elements (CE) bei gleichzeitiger Dehnung des serien-elastischen Elements (SE). Die dabei entwickelte Spannung ist abhängig von der Faserausgangslänge (Preload), der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilem Elements (V_{ce}) und den elastischen Eigenschaften des serienelastischen Elements (dT/dp). (SIEGEL 1963, KRAYENBÜHL 1969).

Darüberhinaus ist die Kontraktionsmechanik des isolierten Herzmuskels durch folgende Besonderheiten ausgezeichnet: Während der Skelettmuskel unterschiedlich hohe Anspannungen bei konstanter Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilem Elements (V_{ce}) durch Änderung seiner Faserausgangslänge, d.h., durch veränderten Preload entwickelt, ist der Herzmuskel in der Lage, bei gleicher Faserausgangslänge, d.h., unabhängig vom Preload, unterschiedlich hohe Anspannungen zu entwickeln und dies auch mit einer veränderlichen Geschwindigkeit zu erreichen (SONNENBLICK 1962,

MASON 1969, MORGENSTERN 1972). Diese Eigenschaft des Herzmuskels wird durch den Begriff Kontraktilität beschrieben, es ist eine spezifische Eigenschaft des kontraktilen Elements der Myocardfaser (MITCHELL 1972). Änderungen der Kontraktilität, des kontraktilen Myocardzustands oder der Inotropie gehen also einher mit einer Änderung der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{ce}), bei gleicher physikalisch determinierter Ausgangslänge der Herzmuskelfasern (KRAYENBÜHL 1969, MORGENSTERN 1972).

Die Übertragung der Kontraktionsmechanik des unter isometrischen Bedingungen kontrahierenden isolierten Papillarmuskels der Katze auf das intakte Herz (SIEGEL 1963, TAYLOR 1967, MASON 1970) erfolgt unter der Annahme, daß sich während der isovolumetrischen Kontraktionsphase die Ventrikelgeometrie nicht ändert, d.h., daß keine Faserverkürzung auftritt oder diese wenigstens sehr gering ist (KRAYENBÜHL 1969). So kann nach der von LA PLACE aufgestellten mathematischen Beziehung zwischen Wandspannung und Innendruck eines Hohlraums (GAUER 1972) gelten, daß sich die Geschwindigkeit der Wandspannungsänderung exakt durch die Geschwindigkeit der Ventrikeldruckänderung beschreiben läßt (KRAYENBÜHL 1969, MASON 1970). Da die Geschwindigkeit der Wandspannungsänderung (dT/dt) eine Funktion des serienelastischen Elements (SE) ist, läßt sich für die Dehnungsgeschwindigkeit des serienelastischen Elements (V_{se}) folgende Beziehung aufstellen:

$$V_{se} = dT/dt = dp/dt \times dT/dp$$

wobei dT/dp als dynamischer Steifheitsfaktor des serienelastischen Elements (SE) die bereits erwähnten elastischen Eigenschaften von SE charakterisiert. Für isovolumetrische Kontraktionsbedingungen ist die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (V_{ce}) gleichzusetzen mit der Dehnungsgeschwindigkeit des serienelastischen Elements (V_{se}) (SONNENBLICK 1962, MASON 1969). Daraus folgt eine Proportionalität zwischen V_{ce} und dp/dt (MASON 1969, MORGENSTERN 1972).

Es zeigt sich also, daß Änderungen der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elements (V_{ce}) proportional Änderungen der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) im Ventrikel folgen. Die Analyse der Druckanstiegsgeschwindigkeit ermöglicht demnach eine Beurteilung des myocardialen Kontraktionszustands (GLEASON 1962, SIEGEL 1963, MASON 1969).

Die alleinige Verwendung der Druckanstiegsgeschwindigkeit im Ventrikel als Kontraktionsparameter vernachlässigt jedoch den Einfluß von Preload und Afterload auf den kontrahierenden Herzmuskel. Experimentell konnte gezeigt werden, daß eine Zunahme der Faserausgangslänge, d.h., eine Preloaderhöhung durch vermehrtes enddiastolisches Volumen, am intakten Herzen zu einer proportionalen Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit im Ventrikel führt (SIEGEL 1963). Diese Abhängigkeit der Druckanstiegsgeschwindigkeit vom Füllungszustand des Ventrikels ist die Basis des bekannten Frank-Starling-Mechanismus' am intakten Herzen (TAYLOR 1967, KRAYENBÜHL 1969, SOGA 1972).

Solange streng isovolumetrische Kontraktionsbedingungen herrschen, hat der Afterload, nämlich der diastolische Aortendruck, gegen die sich die Myocardfasern zu verkürzen haben, keinen nennenswerten Einfluß auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit (SIEGEL 1964, VERAGOUT 1965, MASON 1970, MORGENSTERN 1970). Bei sehr niedrigem Aortendruck jedoch wird die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit erst nach Öffnung der Aortenklappe erreicht und ist auxotonen Kontraktionsbedingungen unterworfen (MASON 1969, 1970, MORGENSTERN 1970). Die in dieser Phase entwickelte Faserspannung der Ventrikelwand ist wegen des sich ständig ändernden Aortendrucks und der progressiv abnehmenden Ventrikeldimension (La Place) nicht mehr konstant (KRAYENBÜHL 1969), so daß auch die vereinfachte Beziehung zwischen der V_{ce} des kontraktiven Elements und der Druckanstiegsgeschwindigkeit keine Gültigkeit mehr besitzt (MORGENSTERN 1972).

Zur Differenzierung zwischen Änderungen der Myocardkontraktilität und Kontraktionsbedingungen unter verändertem Preload (Frank-Starling-Effekt), die beide zu einer Änderung der Druckanstiegs-

geschwindigkeit führen, wurden verschiedene Kontraktionsindices entwickelt, von denen zur Zeit $(dp/dt)/P$ als sehr zuverlässig angesehen werden kann (MIRSKY 1969, MASON 1971). Die Entwicklung dieses Parameters leitet sich aus der Beobachtung ab, daß mit einer Änderung der Druckanstiegsgeschwindigkeit bei unterschiedlichen enddiastolischen Füllungsvolumen lediglich die Druckamplitude verändert wird und nicht der zeitliche Verlauf der Druckentwicklung im linken Ventrikel (SIEGEL 1963, KRAYENBÜHL 1969). Experimentell ließ sich nachweisen, daß der genannte Index $(dp/dt)/P$ bei unterschiedlichem Preload konstant ist, vorausgesetzt, daß dp/dt und Ventrikeldruckamplitude zum gleichen Zeitpunkt vor Öffnung der Aortenklappe gemessen wird (VERAGOUT 1965, MASON 1967, KRAYENBÜHL 1969). Die mathematische Ableitung dieses Parameters geht davon aus, daß unter isovolumetrischen Kontraktionsbedingungen der entwickelte Druck der entwickelten Spannung parallel ist. Die dynamische Steifigkeit des serienelastischen Elements dT/dp wird vereinfachend gleichgesetzt mit $K \times P$, wobei K die Elastizitätskonstante des serienelastischen Elements und P der ventrikuläre Druck ist. Demnach ergibt sich die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elements durch folgende Gleichung:

$$V_{ce} = (dp/dt) / (K \times P)$$

(MASON 1970, KRAYENBÜHL 1970, MORGENSTERN 1972)

Mittels fortlaufender Registriertechnik von dp/dt und gleichzeitig entwickeltem Ventrikeldruck P läßt sich graphisch die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit ($V_{ce \max}$) bei einem Preload von 0 durch ein Extrapolationsverfahren bestimmen. Dieses Verfahren ist jedoch mit einer großen Fehlerbreite behaftet, so daß $(dp/dt)/P$ zur Zeit als zuverlässigster Kontraktilitätsparameter anzusehen ist (MIRSKY 1971, 1972). Aus meßtechnischen Gründen wählt man zur Bestimmung des genannten Parameters die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) und den zu diesem Zeitpunkt entwickelten isovolumetrischen Ventrikeldruck (IP) (VERAGOUT 1965, KRAYENBÜHL 1969).

Abschließend sei auf einen weiteren repräsentativen Kontraktionsparameter eingegangen, der den zeitlichen Ablauf der Ventrikel-

kontraktion noch stärker berücksichtigt. Wie bereits erwähnt, hat die Variation der Faserausgangslänge keinen Einfluß auf den zeitlichen Ablauf der isometrischen Kontraktion des isolierten Papillarmuskels (SIEGEL 1963, MASON 1965, 1969, KRAYENBÜHL 1969, MORGENSTERN 1970).

Die gleiche Beobachtung gilt für das intakte Herz unter verändertem Preload und Afterload. Unter positiv inotropen Einflüssen jedoch läuft die Kontraktion rascher ab. Für das intakte Herz gilt, daß das Intervall vom Kontraktionsbeginn bis zum Erreichen der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit sich verkleinert (KRAYENBÜHL 1969). MASON empfahl deshalb, die Zeit vom Kontraktionsbeginn bis zum Zeitpunkt von dp/dt max als $t-dp/dt$ max zu bestimmen (MASON 1965, 1969). Meßtechnisch bestimmt man das Intervall zwischen dem Maximalausschlag der R-Zacke im EKG und der Maximalauslenkung der Druckanstiegsgeschwindigkeitskurve (KRAYENBÜHL 1969).

0.200 M e t h o d e

0.210 Tierart, Umfang der Versuchsserie

Die Untersuchungen erfolgten an 18 Katzen beiderlei Geschlechts, deren Körpergewicht zwischen 2 und 3 kg betrug. Diese Tierart wurde deshalb ausgewählt, da sie im Vergleich zu anderen Tierarten erfahrungsgemäß die geringste Variation von Kopf- und Gehirngröße in bezug auf ein konstantes Körpergewicht aufweist. Für reproduzierbare stereotaktische Eingriffe am Gehirn ist jedoch die Konstanz von Kopf- und Gehirngröße eine unbedingte Voraussetzung.

Vorversuche zur Erprobung der Methode, insbesondere die Katheterisierung des linken Ventrikels, wurden an weiteren 18 Katzen vorgenommen.

Die Zahl der erfolgreichen Experimente gliedert sich in 2 Versuchsserien an jeweils 6 Tieren. Bei der ersten Serie wurde eine Großhirnabtragung mit nachfolgender encéphale-isolé-préparation durchgeführt. Die zweite Serie ist durch eine zusätzliche Durchtrennung im Grenzgebiet von Di- und Mesencephalon ausgezeichnet.

0.211 Versuchspräparate

Die vorliegenden Untersuchungen erforderten die Herstellung verschiedener Versuchspräparate, die sich im wesentlichen durch den Anteil der ausgeschalteten Hirnstrukturen unterscheiden. Dabei wurden einige der in unserer Arbeitsgruppe eingeführten Hirnpräparate verwandt, um vergleichbare Meßdaten zu erhalten (NIEM-CZYK 1970). Im einzelnen kamen folgende Präparationen zur Anwendung (Abb. 0.20-A):

komplettes Hirnstammpräparat:	Schnitt I
mes- rhombencephales Präparat:	Schnitt III
spinales Präparat:	Schnitt VII

0.220 Narkose, angewandte Narkotika

Im Gegensatz zu den Vorversuchen zur Erprobung der Herzkatheterisierung in Barbiturat- und Ketaminnarkose wurden die Hauptversuchsserien ausschließlich in Äther-Rausch-Narkose durchgeführt. Nach Abtragung des Großhirns konnte die Vollnarkose abgesetzt werden, da sich die Tiere verhaltensmäßig und aufgrund der für den Schlaf charakteristischen, zum Teil sichtbaren Symptome in einem tiefen Schlafzustand befanden, so daß nach einem Intervall von 90 Minuten zwischen Narkose und Registrierung ein narkosefreies Versuchspräparat vorlag (NIEMCZYK 1970). Folgende Narkotika wurden verwandt:

Nembutal ⁺

Pentobarbital: Natriumsalz der 5-äthyl-5-(1-methyl-buthyl)-barbitursäure; 40 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal oder 10 mg/kg Körpergewicht intravenös.

Ketamin ⁺⁺

Phencyclidinderivat: DL-2-(0-Chlohrphenyl)-2-methyl-amino-cyclohexan-1-on-hydrochlorid; 0,5 mg/kg Körpergewicht intravenös bei einleitender Äthernarkose.

Äther ⁺⁺⁺

Diaethylaether pro narcosi; dosiert nach den jeweiligen für den Versuchsablauf notwendigen Erfordernissen.

⁺ Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim
⁺⁺ Parke-Davis & Company, München
⁺⁺⁺ Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt am Main

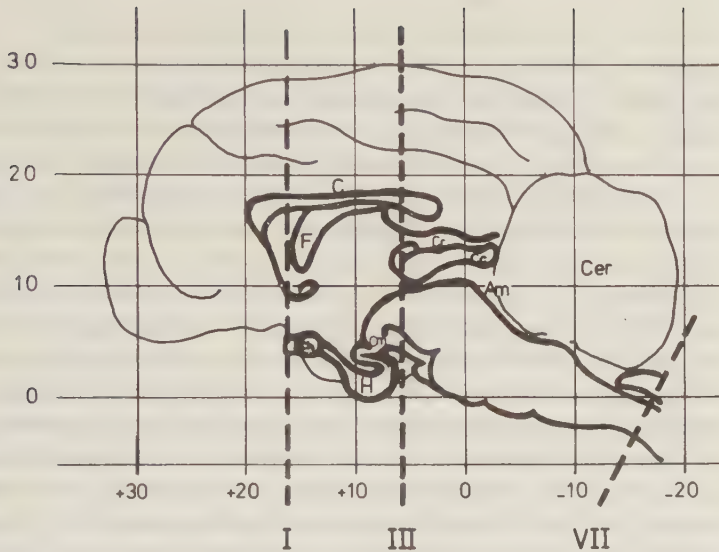


Abbildung 0.20-A

Medianansicht eines Katzenshirns (schematisch) in Projektion auf das Koordinatensystem nach REINOSO-SUAREZ.

Die Konturen der beim Hirnstammpräparat operativ entfernten zentralnervösen Strukturen mit Ausnahme des Cerebellums sind schmal, die erhaltenen breit markiert. Die unterbrochenen Linien geben die Schnittebenen bei der Ausschaltung bestimmter Hirnstrukturen wieder.

Schnitt I trifft die Schädelbasis vor dem Chiasma opticum,

Schnitt III isoliert das Di- vom Mesencephalon,

Schnitt VII trennt das Rückenmark vom Rhombencephalon bei C_1 .

Die Koordinaten der Schnittebenen sind der Methode zu entnehmen.

Am	Aquaeductus cerebri (=mesencephali)
C	Corpus callosum
Cc	Colliculus inferior laminae tecti
Cer	Cerebellum
Ch	Chiasma opticum
Cm	Nucleus medialis corporis mamillaris
Cr	Colliculus superior laminae tecti et corpus restiforme
F	Columna fornicis
H	Hypophysis

O.221 Muskelrelaxation

Sofern die Tiere künstlich beatmet werden mußten, wurde Alloferin⁺ (Diallyl-nor-toxiferindichlorid) in einer Dosierung von 10 bis 50 gamma/kg Körpergewicht je nach Relaxationszustand als Muskelrelaxans langsam intravenös injiziert. Wie die Prüfung der Alloferin-Wirkung an der nicht künstlich beatmeten Katze zeigt, beträgt die paralytische Dosis 10 gamma/kg Körpergewicht bei einer Relation zwischen neuro-muskulärer und ganglienblockierender Wirkung von 50 : 1. Da eine blutdrucksenkende Wirkung erst bei 300 gamma/kg Körpergewicht und eine sympathische Ganglienblockade erst bei 250 gamma/kg Körpergewicht beobachtet wurde, eignet sich Alloferin in der angewandten Dosis von 10 bis 50 gamma/kg Körpergewicht für die durchgeführten Untersuchungen (HOFFMANN LA ROCHE). In der Regel erfolgte eine Relaxation nach der Abtragung des Großhirns, um störende Spontanmotorik zu unterbinden. Bei erneut auftretender Spontanmotorik wurde im späteren Versuchsablauf die halbe Initialdosis nachinjiziert.

O.222 Beatmung

Die Beatmung der Tiere erfolgte über eine in die Trachea implantierte Metallkanüle (außen Ø : 0,5 cm, innen Ø : 0,35 cm), die über ein Schlauchsystem an einem Beatmungspumpenaggregat (KNr. 74051, Starling Pumpe⁺⁺) angeschlossen war. Die Einstellung des Atemzeitvolumens wurde mittels gewichtsbezogener Sollwerte⁺⁺⁺ vorgenommen. Diese Einstellung ist nach früheren Vergleichsuntersuchungen mit fortlaufender Messung der endexpiratorischen CO₂konzentration für die durchgeführten Untersuchungen ausreichend (NIEMCZYK 1970).

⁺ Hoffmann La Roche AG, Grenzach
⁺⁺ Braun Apparatebau, Melsungen
⁺⁺⁺ Ventilation Graph: Harward Apparatus Co., Inc Dover/Mass

O.230 Operative Eingriffe am Zentralnervensystem

Der Zugang zu den zentralnervösen Hirnstrukturen erfolgte durch eine parietale Fenestrierung der Schädelkalotte. Nach einem median über die Kalotte angelegten Hautschnitt konnte die Kopfhaut teils stumpf, teils scharf seitlich abgeschoben werden. Kopf- und Nackenmuskulatur wurden an ihrem Ansatz von den Schädelknochen gelöst und die membrana atlantooccipitalis dargestellt. Trepanation und Abtragung der Schädeldecke waren nur über den vorderen Hirnantéilen notwendig. Die dabei auftretenden Diploeb Blutungen konnten mit Modelliermasse gestillt werden, die in die Blutungspforte eingedrückt wurde. Durch das so geschaffene Fenster im Schädeldach konnte der Cortex nach Hirnhauteröffnung und beidseitiger Unterbindung sowie nachfolgender Durchtrennung des Sinus sagittalis freigelegt werden. Die Ablation der Großhirnanteile erfolgte durch Absaugen mit einem konisch zulaufenden, eigens gefertigten Glasrohr (außen $\varnothing$: 3,6 mm, innen $\varnothing$: 1,8 mm), das über einen Vakuumschlauch an einer Wasserstrahlpumpe (NP 63)⁺ angeschlossen war. Kleine diffuse parenchymatöse Blutungen wurden durch in körperwarmer physiologischer NaCl-Lösung getränkte Zellstoffauflagen gestillt. Mit Hilfe eines Metallspatels⁺⁺, der auf einer stereotaktisch justierten Führungsplatte bewegt wurde, erfolgten unter Schonung der basalen Arterien die einzelnen Hirnstammschnitte (NIEMCZYK 1970).

Bei der stereotaktischen Führung des Metallspatels⁺⁺ zur Hirnstammdurchtrennung kam das von BAUMGARTEN et al. für intra- und extrazelluläre Mikroableitungen entworfene und später von BAUST et al. für Hirndurchtrennungen weiterentwickelte Gerät⁺⁺⁺ zur Anwendung.

⁺ Gebr. Haake, Berlin

⁺⁺ entwickelt im Physiol.Institut, Universität Pisa
Direktor: Prof.Dr.G.Moruzzi

⁺⁺⁺ hergestellt im Physiol.Institut, Universität Heidelberg
Direktor: Prof.Dr.H.Schäfer

Am justierten Katzenkopf im stereotaktischen Gerät wurden die Hirnschnitte nach den von REINOSO - SUAREZ angegebenen Koordinaten für stereotaktische Eingriffe am Gehirn der Katze vorgenommen (REINOSO - SUAREZ 1961).

Die Schnitte sind durch folgende Koordinaten bestimmt:

Schnitt I	frontal	- 16	Winkel 0
Schnitt III	frontal	- 6	Winkel 0
Schnitt VII	dorsal	- 16	

Dabei liegt Schnitt I direkt vor dem Chiasma opticum, Schnitt III liegt zwischen Di- und Mesencephalon, Schnitt VII entspricht einer tiefen bulbären Durchtrennung bei C₁ (Abb. O.20-A).

O.231 Operative Eingriffe am Herzkreislaufsystem

Die an den verschiedenen Hirnpräparaten vorgenommene Kreislaufanalyse erforderte weitere operative Maßnahmen, insbesondere am peripheren Kreislaufsystem. Zunächst wurde ein Polyvinylchloridkatheter über die Arteria femoralis in die Arteria iliaca bzw. in die Aorta abdominalis zur intraarteriellen Blutdruckmessung vorgeschoben. In ähnlicher Weise wurde für intravenöse Injektionen die Vena femoralis katheterisiert. Dann erfolgte die Herzkatheterisierung mit einem Metallkatheter, der wahlweise von der rechten oder linken Arteria carotis communis in den linken Ventrikel geschoben und in dieser Position vorsichtig in die Arteria carotis eingebunden wurde.

Bei der Beschreibung der Registriertechnik soll auf Einzelheiten des Herzkatheters näher eingegangen werden.

O.240 Registriertechnik, registrierte Meßgrößen

Die Aufzeichnung der Meßgrößen erfolgte photographisch mit einem Kathodenstrahloscillographen (DN 8 Research Recorder)[†] bei einer Registriergeschwindigkeit von 200 mm/sec und einem Timing von 0.004 sec. Während der Registrierphasen war die Atempumpe kurzfristig ausgeschaltet (Abb. O.20-B).

O.241 Druckmessung im arteriellen System

Der arterielle Blutdruck wurde über den in der Aorta abdomo-nalis liegenden PVC-Katheter gemessen. Seine geometrische Abmessung betrug in der maximalen Länge 400 mm, im Außendurchmesser 2,0 mm, im Innendurchmesser 1,0 mm. Als Blutdruckmeßgerät diente ein Statham Element (P 23 Db)^{††} mit gekoppeltem Trägerfrequenzverstärker (300 Hz), der an ein Transducer-Verstärkersystem (Pressure Amplifier SGAG)^{†††} angeschlossen war.

O.242 Druckmessung im linken Ventrikel

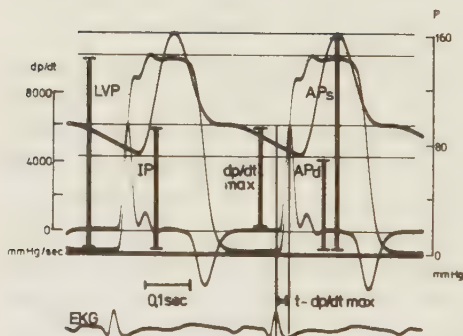
Die Druckmessung im linken Ventrikel stellt besonders hohe Ansprüche an die Registriertreue des verwandten Manometersystems. Insbesondere ist eine verzerrungsfreie Aufzeichnung der schnellen Druckänderungen hoher Amplitude, durch die sich der links-ventrikuläre Druckablauf auszeichnet, zu fordern, um bei elektrischer Differenzierung des registrierten Drucksignals die Ver- vielfältigung eines ursprünglich nur geringen Verzerrungsfehlers zu vermeiden (KRAYENBÜHL 1969).

[†]Electronics for Medicine Inc., White Plains, N.Y.

^{††}Statham Lab. Inc., Hato Rey, Puerto Rico

^{†††}Electronics for Medicine Inc., White Plains, N.Y.

Auswertungsbeispiel der registrierten Meßgrößen



LVP	=	148,2	mmHg
IP	=	101,0	mmHg
APs	=	158,5	mmHg
APd	=	70,8	mmHg
dp/dt max	=	5708	mmHg x sec ⁻¹
$\frac{dp/dt \max}{IP}$	=	$\frac{5708}{101} = 56,5$	sec ⁻¹
t - dp/dt max	=	32	msec
FR	=	171	min ⁻¹

Abbildung 0.20-B

Originalregistrierung mit Markierung der bestimmten Meßgrößen

LVP	Druck im linken Ventrikel
IP	isovolumetrische Druckfraktion (entwickelter Druck am Punkt von dp/dt max)
APs	systolischer Aortendruck
APd	diastolischer Aortendruck
dp/dt max	erste Ableitung des linksventrikulären Druckes
$\frac{dp/dt \max}{IP}$	Kontraktilitätsindex (Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und isovolumetrischer Druckfraktion)
t-dp/dt max	Intervall Kontraktionsbeginn bis dp/dt max
Fr	Herzfrequenz
EKG	Elektrokardiogramm

Eine intrakardiale Druckmessung mittels eines geeigneten, an einer Katheterspitze montierten Manometers ist derzeit als optimales Meßsystem anzusehen, das eine verzerrungsfreie Druckaufzeichnung garantiert (KRAYENBÜHL 1969, MORGENSTERN 1972, SOGA 1972).

Da in der vorliegenden Untersuchung kein geeignetes Kathetertip-manometer mit einer durch die Gefäßgeometrie der Katze limitierten Kalibergröße zur Verfügung stand, erfolgte die Druckmessung im linken Ventrikel mit einem externen Manometer, an den ein flüssigkeitsgefüllter Katheter als druckübertragendes System angeschlossen war. Es handelte sich dabei um einen Stahlkatheter aus rostfreiem Edelstahl in der Abmessung von 1,5 mm Außendurchmesser, 1,0 mm Innendurchmesser und einer Länge von 200 mm, der über einen 300 mm langen PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm an das externe Manometer angeschlossen war. Als Manometer diente ein Statham Element (P 23 Db) mit gekoppeltem Trägerfrequenzverstärker (300 Hz), angeschlossen an ein Transducer-Verstärker-System (Pressure Amplifier SGAG).

Die Registriertreue eines solchen Druckmeßsystems ist bestimmt durch die Eigenfrequenz der druckumwandelnden Manometermembran sowie durch die Dämpfung des Drucksignals im druckübertragenden Kathetersystem. Insbesondere ist für die druckumwandelnde Membran des Manometers ein hoher Elastizitätsmodul zu fordern, der eine Membraneigenfrequenz garantiert, die um ein Vielfaches oberhalb der zu erwartenden Frequenz des registrierten Drucksignals liegt. Die Forderung nach einer hohen Eigenfrequenz der Manometermembran verringert die durch Resonanzschwingung bedingte Amplitudenverzerrung des Drucksignals. Ein hoher Elastizitätsmodul der druckumwandelnden Membran bewirkt nur eine minimale Membranausbauchung, so daß es im druckübertragenden Kathetersystem nur zu einer geringen Volumenverschiebung kommt. Dadurch können Trägheits- und Reibungswiderstände im druckübertragenden Kathetersystem klein gehalten werden, trotz seiner durch kleine Kalibergröße und große Gesamtlänge ungünstigen geometrischen Abmessung (DITTMAR 1971, GAUER 1972).

Auf die durch die genannte Kathetergeometrie bedingte Phasenverschiebung zwischen dem tatsächlichen Druckimpuls und dem registrierten Drucksignal soll hier nicht eingegangen werden, da ein dadurch bedingter systemischer Fehler für Relativmessungen, wie sie in der vorliegenden Untersuchung vorgenommen wurden, unerheblich ist (DEGENRING 1972).

Wie dargelegt, ist eine verzerrungsfreie Aufzeichnung des Drucksignals vor allem durch die Leistungsfähigkeit des benutzten Membranmanometers gegeben, solange auf luftblasenfreie Füllung des zuführenden Kathetersystems geachtet wird, da die kompressible Luftblase wie eine weiche Feder wirkt und den Elastizitätsmodul des Manometersystems stark herabsetzt (GAUER 1972) (Abb. O.20-C).

Die in dieser Arbeit benutzten Manometer (Statham Elemente P23Db⁺) sind mit einer druckumwandelnden Membran ausgestattet, die mit ihrem Elastizitätsmodul und ihrer Eigenfrequenz den genannten Bedingungen genügt.

O.243 Messung der Druckanstiegsgeschwindigkeit

Mit Hilfe eines elektrischen Differenzierverfahrens ergab sich die Druckanstiegsgeschwindigkeit als erste Ableitung nach der Zeit des linksventrikulären Drucks. Dabei wurde das mit dem Statham-Transducer-System registrierte Drucksignal durch ein RC Differentiatorglied⁺⁺ geschickt, so daß eine fortlaufende simultane Aufzeichnung der Druckanstiegsgeschwindigkeit mit dem Ventrikeldruck möglich war. Die Zeitkonstante dieses RCglieds betrug 0,5 msec, seine Linearität lag innerhalb ⁺ 5%. Zur Eichung der Druckanstiegsgeschwindigkeit wurde folgendermaßen verfahren: Anstelle des vom Versuchstier stammenden Drucksignals wurde ein vom Druckamplifier erzeugtes Eichsignal mit konstanter Anstiegsgeschwindigkeit, ausdrückbar in mmHg/sec, durch das RCglied gesandt. Der dadurch entstehende Rechteckausschlag repräsentiert die meßbare Druckanstiegsgeschwindigkeit des Eichsignals.

⁺ Statham Lab. Inc., Hato Rey, Puerto Rico

⁺⁺ hergestellt: DIEFENBACH, Frankfurt

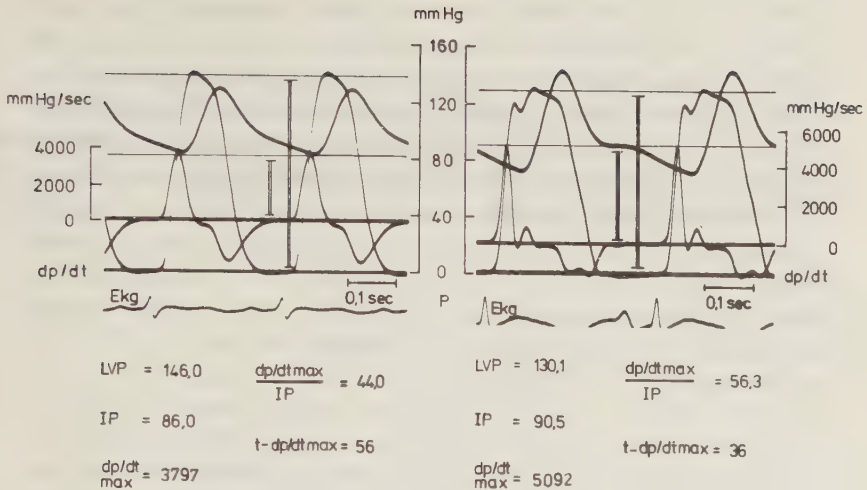


Abbildung D.20-C

Registrierbeispiel mit gedämpftem und ungedämpftem Kathetersystem.

Gegenübergestellt sind Originalaufzeichnungen zweier Versuche bei annähernd vergleichbarem maximalem Ventrikeldruck. Im Unterschied zur Kurve rechts, die optimalen Registrierbedingungen entspricht, wurde die Kurve links mit einem gedämpften Kathetersystem (Luftblasen im übertragenden flüssigkeitsgefüllten Kathetersystem) registriert. Auffallend ist die durch die Dämpfung bedingte erhebliche Verfälschung, insbesondere der geschwindigkeitsabhängigen Parameter (dp/dt_{max} , $dp/dt_{max}/IP$ und $t-dp/dt_{max}$). Die Kontraktilitätsparameter beider Registrierungen zeigen, daß bei annähernd vergleichbarem Ventrikeldruck die Dämpfung einen erheblich verschlechterten kontraktilen Myocardzustand vortäuscht.

O.244 EKG-Aufzeichnung

Über 4 Nadelelektroden, die oberflächlich unter die Haut der Vorder- und Hinterläufe des Versuchstiers implantiert wurden, erfolgte die EKG-Schreibung als Extremitätenableitung. Die Simultanaufzeichnung des EKGs mit der Druckregistrierung ermöglichte einerseits die zeitliche Zuordnung der linksventrikulären Druckkurve zum Herzzyklus, andererseits diente sie zur Ermittlung der Herzfrequenz.

0.300 E r g e b n i s s e

0.310 Vorbemerkung

Für eine Kreislaufanalyse mit der Zielsetzung, zentralnervöse Einflüsse auf die Hämodynamik zu prüfen, sind in besonderem Maß Versuchsbedingungen anzustreben, die trotz differenzierendem Eingriff in das zu untersuchende Funktionssystem dieses jedoch in seinem physiologischen Zusammenhang belassen. Die damit für das "Experiment am Ganztier" geforderten sogenannten physiologischen Verhältnisse sind jedoch eingeschränkt durch die notwendigen Narkosemaßnahmen. Da in der vorliegenden Analyse sowohl ein intaktes zentralnervöses als auch ein intaktes cardiovascular System vorausgesetzt wird, kann eine Narkose in paralytisch wirksamer Dosis, die möglicherweise in beide Systeme alterierend eingreift, zu völlig falschen Aussagen führen. Für die in der Methode genannten Narkotika gilt folgendes:

Die Barbiturate führen zu einer Alteration sowohl im Zentralnervensystem als auch im Herz-Kreislaufsystem. Neben einem funktionellen Ausfall der rostral vom klassischen Kreislaufzentrum gelegenen hämodynamisch wirksamen Hirnstrukturen (BAUST 1968, POEPLAU 1971) kommt es zu einer direkten cardialen Depression, insbesondere mit herabgesetzter Myocardkontraktilität (VAN CITTERS 1964, KRAYENBÜHL 1969, REUTHER 1974).

Ketamin führt zu einer transitorischen Depression der Herzfunktion, bei der neben einer unmittelbaren cardialen Wirkung auch Hirnstammstrukturen einbezogen sind (TREESE 1973). Für Aether wird ebenfalls ein direkter cardiodepressiver Effekt angenommen, der jedoch durch erhöhte sympathische Aktivität maskiert wird (KREBS 1972, SOGA 1972).

In den vorliegenden Untersuchungen konnten durch die ausschließlich auf die Cortexabtragung beschränkte Aether-Rauschnarkose Versuchsbedingungen geschaffen werden, die nach einer gewissen Latenzzeit zum Abatmen des inhalierten Aethers Untersuchungen am narkosefreien Hirnstammpräparat ermöglichten.

Neben der alterierenden Narkose führt das operative Vorgehen zu unerwünschten artifiziellen Versuchsbedingungen.

In den vorliegenden Untersuchungen stellt sich insbesondere die Frage nach der Funktionstüchtigkeit der Hirnpräparate nach ausgedehnten operativen Eingriffen im Bereich des Zentralnervensystems. Vorausgehende Untersuchungen haben zu diesem Problem ausführlich Stellung genommen und die Funktionstüchtigkeit des vorliegenden Versuchsmodells nachweisen können (NIEMCZYK 1970). Eine Vielzahl von inzwischen vorliegenden experimentell teilweise reproduzierten Meßergebnissen bestätigen das entwickelte Modell (BAUST 1968, NIEMCZYK 1968, 1969, POEPLAU 1971, KREMER 1971). Die zu fordernden physiologischen Versuchsbedingungen sind demnach nur durch die jeweilige Modellsituation modifiziert, so daß eine Zuordnung von anatomischem Substrat und physiologischer Wirksamkeit ermöglicht wird.

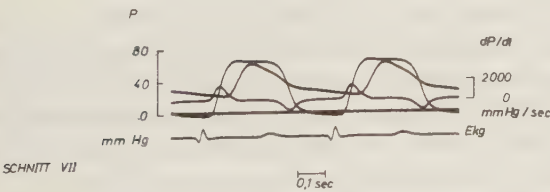
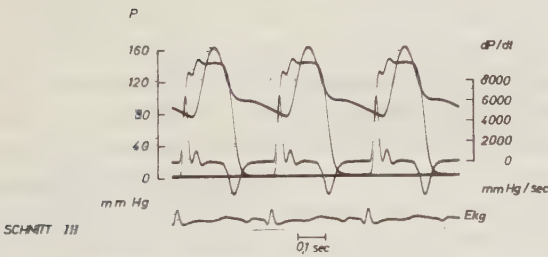
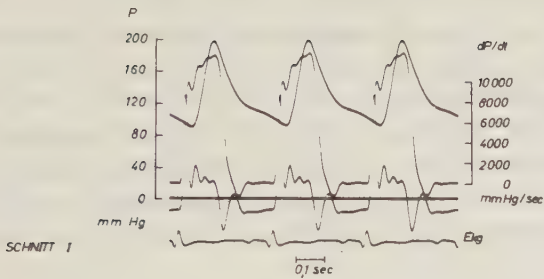


Abbildung 0.32-A

Aortendruck, linksventrikulärer Druck sowie linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Hirnstrukturen.

Schnitt I	komplettes Hirnstammpräparat
Schnitt III	mes-rhombencephales Präparat
Schnitt VII	spinales Präparat

0.320 Varianz der individuellen Kreislaufparameter unter sukzessiver Hirnstammabtragung

Nach den im Einzelversuch vorgenommenen Eingriffen am Zentralnervensystem wurden an allen Versuchstieren folgende typische Kreislaufveränderungen beobachtet:

Abnahme der Druckwerte im linken Ventrikel und der Kreislaufperipherie, Abnahme der Myocardkontraktilität sowie Senkung der Herzfrequenz. In Abb. 0.32-A sind diese Veränderungen anhand von Originalregistrierungen nach den jeweiligen Hirnschnitten dargestellt.

Statistisch wurde der Einfluß sukzessiver Hirnstammabtragung (Faktor A) auf die einzelnen hämodynamischen Parameter mit einer varianzanalytischen Auswertung geprüft, um insbesondere den Einfluß methodisch bedingter Faktoren, wie Doppelbestimmung (Faktor B) individuelle Tiereigenart (Faktor C) und Gruppenzugehörigkeit (Faktor D) abzugrenzen. Bei den vorliegenden Varianzanalysen ist das mittlere Abweichungsquadrat zwischen den Doppelbestimmungen (Restvarianz) eine Schätzung der Varianz des Versuchsfehlers.

Bei den Tieren mit 3 Schnitten wurde lediglich geprüft, ob sich die Mittelwerte der Kreislaufparameter in Abhängigkeit von der Schnitthöhe der Hirnstammdurchtrennungen verändern. Nach dem varianzanalytischen Modell wird das mittlere Abweichungsquadrat gegen die Wechselwirkung Schnitte/Tiere (AC) geprüft. Die bei der Auswertung erhaltenen Quotienten AC/B und C/B prüfen, ob die Unterschiede zwischen den Tieren größer sind als nach dem Meßfehler zu erwarten ist. Dies ist in jedem Fall vorauszusetzen, so daß diesen Quotienten keinerlei Bedeutung bei der Auswertung der Ergebnisse zukommt.

Bei den Tieren mit 2 Schnitten wurde in der varianzanalytischen Auswertung zusätzlich geprüft, ob sich die Gruppen mit 2 Schnitten und 3 Schnitten bei den gemeinsamen Schnitthöhen unterscheiden. Der Quotient D/CD prüft, ob Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen bestehen, während der Quotient AD/ACD prüft, ob die durch die Schnitthöhen bedingten Änderungen in beiden Gruppen unterschiedlich sind (Wechselwirkung Schnitte/Gruppen).

Auch bei dieser Auswertung ist das mittlere Abweichungsquadrat zwischen den Doppelbestimmungen (Restvarianz) eine Schätzung des Meßfehlers. Entsprechend den Quotienten AC/B und C/B hat der Quotient ACD/B keine Bedeutung für die Auswertung der Ergebnisse.

Tabelle 1 und 2 faßt die Ergebnisse der multiplen Varianzanalyse mit einer Übersicht über die Signifikanz der F-Werte zusammen. Einzelheiten sind dem tabellarischen Anhang zu entnehmen (Anhang I-IX).

Varianzanalyse (F-Wert-Signifikanz-Tabellen)

Einflußfaktoren: A: Hirnschnitte
 B: Doppelbestimmung
 C: individuelle Tiereigenart
 D: Gruppenzugehörigkeit

Tabelle 1 (24 Messungen)

Prüfquotient	APs	APd	LVP	IP	dp/dt	(dp/dt)IP	t-dp/dt	Fr
A/ACD	++	++	++	++	++	--	++	++
AD/ACD	+-	+-	--	--	+-	--	--	--
D/CD	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabelle 2 (12 Messungen)

Prüfquotient	APs	APd	LVP	IP	dp/dt	(dp/dt)IP	t-dp/dt	Fr
A/AC	++	++	++	+-	++	--	++	++

++ = p kleiner als 0,01 (99%)

+- = p kleiner als 0,05 (95%)

-- = p größer als 0,05 (nicht signifikant)

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Legende zur Synopse der hämodynamischen Parameter
 siehe Abb. 0.20-B.

Der Quotient A/ACD bzw. A/AC prüft, ob die Mittelwerte der hämodynamischen Parameter sich in Abhängigkeit von der Höhe des Hirnschnittes verändern. Bei allen Kreislaufgrößen mit Ausnahme des Kontraktilitätsindex' $(dp/dt)/IP$ lassen sich signifikante Mittelwertsunterschiede nachweisen. Dies zeigt, daß die Schnitthöhe der sukzessiven Hirnstammabtragung die hämodynamischen Parameter entscheidend beeinflußt.

Der Quotient D/CD prüft, ob bei den Tieren mit nur 2 Schnitten gegenüber den Tieren, bei denen 3 Schnitte durchgeführt wurden, Mittelwertsunterschiede bestehen. Diese lassen sich bei keinem Kreislaufparameter nachweisen.

Mit dem Quotienten AD/ACD wird zusätzlich geprüft, ob die Änderung der Kreislaufparameter bei beiden Gruppen unterschiedlich ist. Hier sind geringfügige Änderungen im Verhalten des systolischen und diastolischen Aortendrucks sowie der Druckanstiegsgeschwindigkeit auffällig (p kleiner als 0,05).

Die varianzanalytischen Auswertungen zeigen, daß die Veränderungen der untersuchten Kreislaufparameter vorwiegend durch die Höhe der durchgeführten Hirnschnitte bestimmt sind, so daß die weiteren Auswertungen sich auf diese Unterschiede konzentrieren können.

0.321 Systolischer und diastolischer Aortendruck

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte der bei den einzelnen Hirnschnitten gemessenen Druckparameter und deren Standardabweichung. Ferner ist angegeben die Signifikanz des Mittelwertvergleichs.

Tabelle 3

Schnitte	APs	APd
Schnitt I	$\bar{x}$ 160,17 $s_{\bar{x}}$ 26,33	$\bar{x}$ 88,63 $s_{\bar{x}}$ 26,21
Schnitt III	$\bar{x}$ 127,89 $s_{\bar{x}}$ 19,61	$\bar{x}$ 57,08 $s_{\bar{x}}$ 17,31
Schnitt VII	$\bar{x}$ 65,81 $s_{\bar{x}}$ 20,15	$\bar{x}$ 18,33 $s_{\bar{x}}$ 12,45
p (I vs. III)	< 0,01	< 0,01
p (III vs. VII)	< 0,01	< 0,01

Das nach den sukzessiven Hirnstammdurchtrennungen beobachtete Absinken sowohl des systolischen als auch des diastolischen Aortendruckes (Abb. 0.32-B) führt zu signifikanten Druckdifferenzen, die im Mittelwertsvergleich nach Tukey (Anhang IX) gesichert werden konnten.

Die sich aus den gemessenen systolischen und diastolischen Druckwerten ergebende mittlere Blutdruckamplitude (Abb. 0.32-C) zeigt bei der Hirnstammabtragung folgendes Verhalten:

Tabelle 4

Schnitte	Blutdruckamplitude (Mittelwerte und Standardabweichung)
Schnitt I	$\bar{x}$ 71,09 $s_{\bar{x}}$ 19,83
Schnitt III	$\bar{x}$ 74,67 $s_{\bar{x}}$ 17,48
Schnitt VII	$\bar{x}$ 47,48 $s_{\bar{x}}$ 16,28

Es ist auffallend, daß sich die mittlere Blutdruckamplitude durch Abtragung der zwischen Schnitt I und Schnitt III liegenden Hirnstammstrukturen nur unwesentlich ändert, während Schnitt VII zu einer deutlichen Verkleinerung der Druckamplitude führt (Abb. O.32-C).

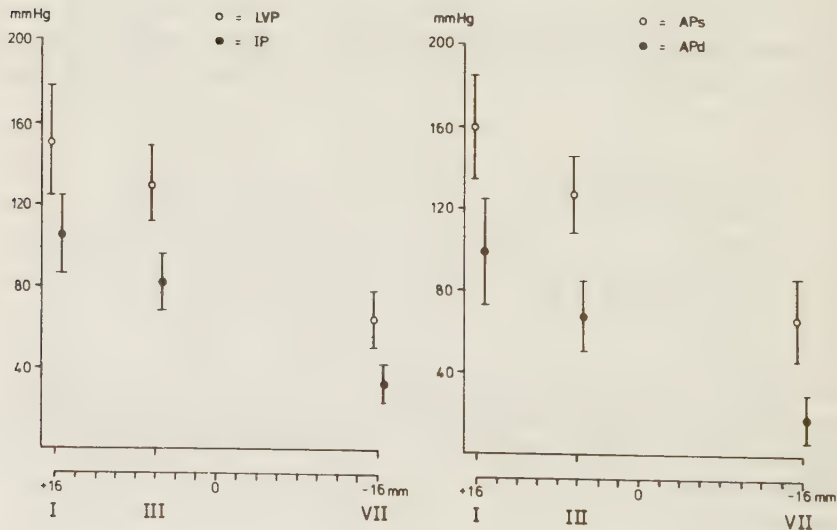


Abbildung O.32-B

Der Einfluß von Hirnstammdurchtrennungen (Schnitt I, III und VII) auf den Ventrikeldruck (LVP), den isovolumetrischen Druck (IP), den systolischen Aortendruck (APs) und den diastolischen Aortendruck (APd).

Die graphischen Darstellungen berücksichtigen das für stereotaktische Eingriffe eingeführte Koordinatensystem (Abszisse) nach REINOSO-SUAREZ.

0.322 Ventrikeldruck und isovolumetrischer Druck

Ventrikeldruck und isovolumetrischer Druck zeigen bei sukzessiver Hirnstammabtragung im wesentlichen ähnliches Verhalten wie die bereits beschriebenen arteriellen Druckparameter (Abb. 0.32-B). Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte der Druckparameter und deren Standardabweichung sowie über die Signifikanz des Mittelwertvergleichs.

Tabelle 5

Schnitte	LVP		IP	
Schnitt I	$\bar{x}$	151,84	$\bar{x}$	105,43
	$s_{\bar{x}} \pm$	26,84	$s_{\bar{x}} \pm$	19,31
Schnitt III	$\bar{x}$	130,60	$\bar{x}$	82,08
	$s_{\bar{x}} \pm$	18,56	$s_{\bar{x}} \pm$	14,75
Schnitt VII	$\bar{x}$	64,29	$\bar{x}$	32,78
	$s_{\bar{x}} \pm$	14,31	$s_{\bar{x}} \pm$	9,14
p (I vs. III)	< 0,01		n.s.	
p (I vs. VII)	< 0,01		< 0,01	
p (III vs. VII)	< 0,01		n.s.	

Die beobachtete Druckabnahme nach sukzessiver Hirnstammdurchtrennung konnte im Mittelwertsvergleich (Anhang IX) für den linksventrikulären Druck nach allen Schnitten statistisch gesichert werden. Für den isovolumetrischen Druck besteht eine signifikante Druckdifferenz zwischen Schnitt I und VII, während die Abtragung der rostral von Schnitt III gelegenen Strukturen zu keiner signifikanten Druckdifferenz und Schnitt VII zu einem Druckabfall führte, der die Signifikanzgrenze nicht ganz erreicht.

O.323 Druckanstiegsgeschwindigkeit

Unter sukzessiver Hirnstammabtragung kam es zu folgenden Veränderungen der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (Abb. O.32-C). Tabelle 6 gibt die Mittelwerte der Druckanstiegsgeschwindigkeit und deren Standardabweichung sowie die Signifikanz des Mittelwertvergleichs wieder.

Tabelle 6

Schnitte	dp/dt max	
Schnitt I	$\bar{x}$	6251,9
	$s_{\bar{x}} \pm$	1526,6
Schnitt III	$\bar{x}$	4959,8
	$s_{\bar{x}} \pm$	822,2
Schnitt VII	$\bar{x}$	1337,2
	$s_{\bar{x}} \pm$	330,1
p (I vs. III)	< 0,01	
p (III vs. VII)	< 0,01	

Die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit nimmt unter der Hirnstammabtragung kontinuierlich ab. Die den Schnitten entsprechenden Geschwindigkeitsdifferenzen konnten im Mittelwertvergleich (Anhang IX) als signifikant gesichert werden.

O.324 Kontraktilitätsparameter

Tabelle 7 zeigt den Einfluß der Hirnstammschnitte auf die Kontraktilitätsparameter (dp/dt)IP und t-dp/dt (Abb. O.32-D). Dargestellt sind die Mittelwerte der Kontraktilitätsparameter, deren Standardabweichung und die Signifikanz des Mittelwertvergleichs.

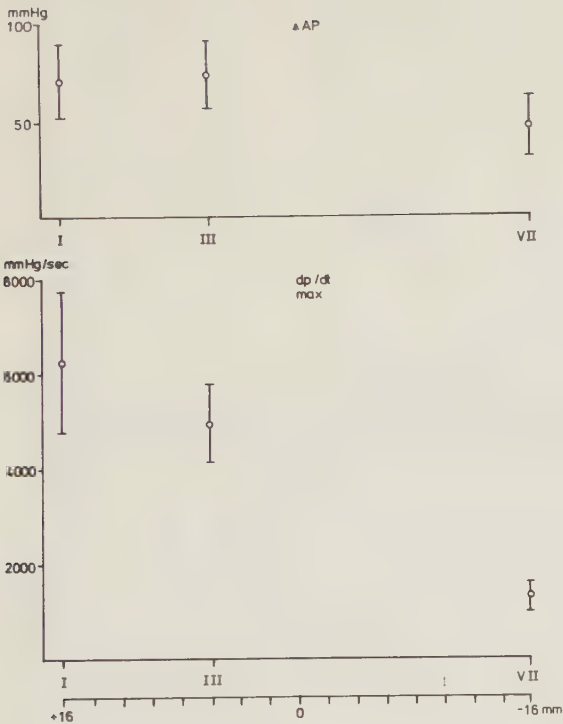


Abbildung 0.32-C

Der Einfluß von Hirnstammdurchtrennungen (Schnitt I, III und VII) auf die Blutdruckamplitude (AP) und die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$). Die graphische Darstellung berücksichtigt das für stenotektische Eingriffe eingeführte Koordinatensystem (Abszisse) nach REINOSO-SUAREZ.

Tabelle 7

Schnitte	(dp/dt)IP	t-dp/dt
Schnitt I	$\bar{x}$ 59,47 $s_{\bar{x}} \pm$ 9,94	$\bar{x}$ 38,92 $s_{\bar{x}} \pm$ 4,68
Schnitt III	$\bar{x}$ 61,30 $s_{\bar{x}} \pm$ 9,93	$\bar{x}$ 41,17 $s_{\bar{x}} \pm$ 6,90
Schnitt VII	$\bar{x}$ 41,69 $s_{\bar{x}} \pm$ 7,94	$\bar{x}$ 62,50 $s_{\bar{x}} \pm$ 8,75
p (I vs. III)	n.s.	n.s.
p (I vs. VII)	n.s.	< 0,01
p (III vs. VII)	n.s.	< 0,01

Wie bereits die Varianzanalyse zeigte, konnte ein signifikanter Einfluß der Hirnstammabtragung auf den Kontraktilitätsindex nicht nachgewiesen werden. Der Mittelwertsvergleich (Anhang IX) konnte ebenfalls keine signifikante Parameteränderung sichern. Dennoch fällt die deutliche Abnahme des Kontraktilitätsindex' bei Schnitt VII auf. Die Bestimmung dieses Parameters hat, bedingt durch die Fehlerfortpflanzung, einen relativ großen Fehler. Diese könnte Ursache für die nicht-signifikante Änderung des Kontraktilitätsindex' sein. Die Ergebnisse sind deshalb mit Zurückhaltung zu interpretieren und sollten in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Der Einfluß der Hirnstammschnitte auf den Kontraktilitätsparameter t-dp/dt konnte varianzanalytisch gesichert werden. Im Testverfahren nach TUKEY (Anhang IX) zeigten sich signifikante Mittelwertsdifferenzen zwischen Schnitt I und VII sowie zwischen Schnitt III und VII. Die Mittelwertsdifferenz zwischen Schnitt I und III ist statistisch nicht zu sichern.

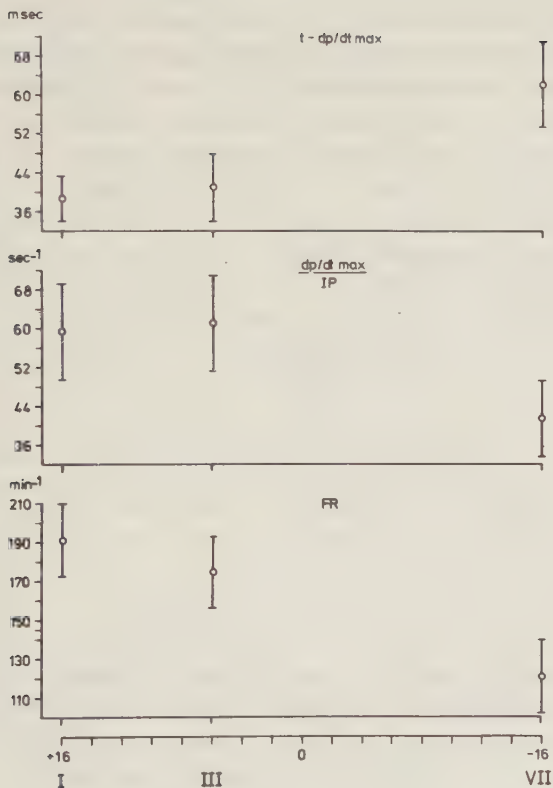


Abbildung 0.32-D

Der Einfluß von Hirnstammdurchschneidungen (Schnitt I, III und VII) auf die Herzfrequenz und die Kontraktilitätsparameter: $dp/dt/IP$ und $t-dp/dt$

Die graphische Darstellung berücksichtigt das für stenotaktische Eingriffe eingeführte Koordinatensystem (Abszisse) nach REINOSO-SUAREZ.

0.325 Herzfrequenz

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte der Herzfrequenz und deren Standardabweichung, ferner die Signifikanz des Mittelwertvergleichs dargestellt (Abb. 0.32-D)

Tabelle 8

Schnitte	Fr	
Schnitt I	$\bar{x}$	191
	$s_{\bar{x}} \pm$	19
Schnitt III	$\bar{x}$	175
	$s_{\bar{x}} \pm$	18
Schnitt VII	$\bar{x}$	121
	$s_{\bar{x}} \pm$	19
p (I vs. III)	n.s.	
p (I vs. VII)	< 0,01	
p (III vs. VII)	< 0,01	

Die Hirnstammabtragung führt zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz. Die Frequenzabnahme zwischen Schnitt I und III ließ sich statistisch nicht sichern, sie war auffällig. Die Verminderung der Herzfrequenz durch Schnitt VII konnte im Mittelwertvergleich (Anhang IX) statistisch gesichert werden.

0.330 Korrelation und Regression der individuellen Kreislaufparameter bei den sukzessiven Hirnschnitten

Nachdem sich signifikante Änderungen der Mittelwerte der hämodynamischen Parameter in Abhängigkeit von der Schnitthöhe nachweisen ließen, hätte der Einfluß dieser Schnitte auf das Verhältnis der einzelnen Kreislaufgrößen untereinander untersucht werden müssen. Die Anwendung regressionsanalytischer Verfahren konnte zur Beantwortung dieser Frage beitragen. Diese Analyse erforderte zunächst eine Korrelation der den jeweiligen Hirnschnitten entsprechenden hämodynamischen Meßdaten. Tabelle 9, 10 und 11 geben in einer Übersicht die Signifikanz der Korrelationskoeffizienten der korrelierten Parameter wieder.

Tabelle 9

Signifikanz der Korrelationskoeffizienten bei Schnitt I

Parameter	APs	APd	LVP	IP	dp/dt	(dp/dt)/IP	t-dp/dt	Fr
APs		++	++	++	++	--	--	--
APd	++		++	++	++	--	--	--
LVP	++	++		++	++	--	--	--
IP	++	++	++		++	--	--	--
dp/dt	++	++	++	++		++	--	--
(dp/dt)/IP	--	--	--	--	++		--	--
t-dp/dt	--	--	--	--	--	++		--
Fr	--	--	--	--	--	--	--	

++ = p kleiner als 0,01 (99%)

+ = p kleiner als 0,05 (95%)

-- = p größer als 0,05 (n.s. = nicht signifikant)

p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Korrelationskoeffizienten

Tabelle 10

Signifikanz der Korrelationskoeffizienten bei Schnitt III

Parameter	APs	APd	LVP	IP	dp/dt	(dp/dt)/IP	t-dp/dt	Fr
APs		+-	++	--	++	--	++	--
APd	+-		++	++	++	--	--	--
LVP	++	--		++	++	--	--	--
IP	--	++	++		+-	--	--	--
dp/dt	++	++	++	+-		--	--	--
(dp/dt)/IP	--	--	--	--	--		+-	--
t-dp/dt	++	--	--	--	--	+-		+-
Fr	--	--	--	--	--	--	+-	

Tabelle 11

Signifikanz der Korrelationskoeffizienten bei Schnitt VII

Parameter	APs	APd	LVP	IP	dp/dt	(dp/dt)/IP	t-dp/dt	Fr
APs		++	++	++	++	--	--	--
APd	++		++	++	++	--	--	--
LVP	++	++		++	++	--	--	+-
IP	++	++	++		++	+-	--	--
dp/dt	++	++	++	++		--	--	--
(dp/dt)/IP	--	--	--	+-	--		++	--
t-dp/dt	--	--	--	--	--	++		--
Fr	--	--	+-	--	--	--	--	

++ = p kleiner als 0,01 (99%)

+- = p kleiner als 0,05 (95%)

-- = p größer als 0,05 (n.s. = nicht signifikant)

p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Korrelationskoeffizienten

Das Verteilungsmuster signifikanter Kovarianzen in der tabellarischen Übersicht (Tab. 9 - 11) zeigt folgende Charakteristik:

1. Alle Druckgrößen und die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel sind untereinander signifikant korreliert. Eigenart dieser Korrelationen sowie ihre Beeinflußbarkeit durch die einzelnen Hirnschnitte wurden regressionsanalytisch geprüft.
2. Druckgrößen und Druckanstiegsgeschwindigkeit sind nicht signifikant korreliert mit den Kontraktilitätsparametern und der Herzfrequenz.
Wie bereits bei der Einführung in die Herzmuskeldynamik dargestellt, muß die Unabhängigkeit der Kontraktilitätsparameter von den Druckgrößen postuliert werden, so daß der in diesem Zusammenhang erhobene Befund als Validitätsmerkmal der Kontraktilitätsparameter angesehen werden kann.
3. Zwischen den Kontraktilitätsparametern zeigt sich eine Korrelation wechselnder Signifikanz, die sich entsprechend der sukzessiven Hirnstammabtragung durch zunehmende Festigkeit des gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisses auszeichnet.

Geringe Abweichungen von dem dargestellten Verteilungsmuster wurden bei allen Schnitten beobachtet, insbesondere bei Schnitt III, der sich durch eine kleine Meßdatenzahl auszeichnet und daher statistisch weniger repräsentativ ist. Auf die in den Tabellen 9 - 11 ersichtlichen Abweichungen soll im einzelnen nicht eingegangen werden, da wegen ihres unsystematischen Auftretens eine einheitliche Deutung nicht möglich ist.

0.331 Korrelation des systolischen und diastolischen Aortendrucks

Der Vergleich der den jeweiligen Hirnschnitten entsprechenden mittleren Druckdifferenz zwischen dem systolischen und diastolischen Aortendruck zeigt eine variable Druckamplitude. Regressionsanalytisch sollte daher geprüft werden, ob in der Beziehung zwischen systolischem und diastolischem Aortendruck unter sukzessiver Hirnstamm-

abtragung das unterschiedliche Verhalten der Blutdruckamplitude zum Ausdruck kommt. Tabelle 12 gibt Korrelation und Regressionsgleichungen der Druckparameter wieder.

Tabelle 12

unabhängige Variable (x): diastolischer Druck (APd)

abhängige Variable (y): systolischer Druck (APs)

Schnitte	MWx	MWy	r	p	Regressionsgleichung
Schnitt I	86,24	160,17	0,68	< 0,01	$y = 109,99 + 0,58 x$
Schnitt III	57,08	127,89	0,60	< 0,05	$y = 88,69 + 0,68 x$
Schnitt VII	18,33	65,81	0,59	< 0,01	$y = 48,07 + 0,97 x$

Legende:

MWx = Mittelwert von x

MWy = Mittelwert von y

r = Korrelationskoeffizient

p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Regressionskoeffizienten

Die Regressionsanalyse (Anhang X) zeigt, daß sich das Verhältnis des systolischen Blutdrucks zum diastolischen entsprechend den Hirnschnitten durch parallelverlaufende Regressionsgeraden gleicher Steilheit bei unterschiedlichem Ausgangsniveau darstellen läßt. Eine gemeinsame Regressionsgerade kann nicht angegeben werden (Abb. 0.33-A).

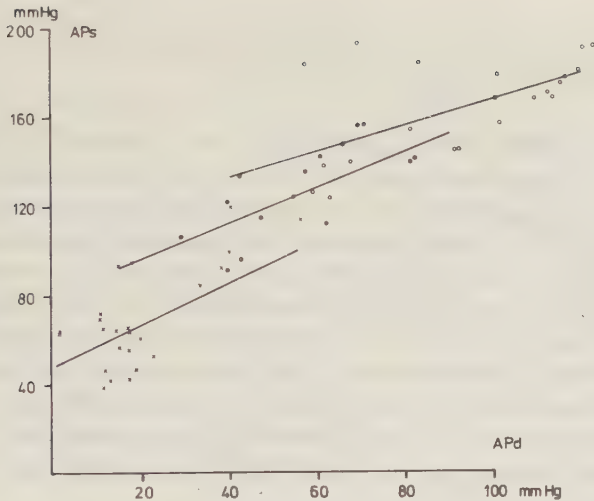


Abbildung 0.33-A

Die Beziehung des systolischen (APs) zum diastolischen Aortendruck (APd)

- O = Meßgrößen bei Schnitt I
- = Meßgrößen bei Schnitt III
- X = Meßgrößen bei Schnitt VII

Die parallelverlaufenden Regressionsgeraden für die Beziehung des systolischen Aortendrucks zum diastolischen zeigen, daß die Hirnschnitte das gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis beider Größen nicht verändern. Im unterschiedlichen Ausgangsniveau der Geraden kommt die Verkleinerung der Blutdruckamplitude zum Ausdruck. Es kann daher angenommen werden, daß die Abnahme der Blutdruckamplitude nach sukzessiver Hirnstammabtragung auf einem Mechanismus beruht, der ausschließlich den systolischen Blutdruck verringert, ohne dessen Abhängigkeit vom diastolischen Aortendruck zu stören.

D.332 Korrelation des linksventrikulären Drucks zur
Druckanstiegsgeschwindigkeit

Wie gezeigt werden konnte, korreliert die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit mit sämtlichen Druckparametern. Dabei ist die Beziehung zwischen Druck und Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel von besonderer Bedeutung. Bei konstanter Myocardkontraktilität ändert sich die Druckamplitude im linken Ventrikel proportional der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Diese Proportionalität wird jedoch durch eine sich ändernde Myocardkontraktilität aufgehoben (VERAGOUT 1965). Regressionsanalytisch sollte daher die Beziehung zwischen linksventrikulärem Druck und der Druckanstiegsgeschwindigkeit unter dem Einfluß sukzessiver Hirnstammabtragung geprüft werden.

Bei der zunächst durchgeführten linearen Regressionsanalyse errechneten sich Regressionsgeraden, die sich durch signifikant unterschiedliches Niveau unterscheiden, deren unterschiedliche Steilheit die Signifikanzschwelle jedoch nicht ganz erreichte. Die Korrelation Ventrikeldruck zur Druckanstiegsgeschwindigkeit wurde deshalb erneut in einer einfach transformierten Regressionsanalyse geprüft, da besonders die auffallende Abweichung der Korrelationspaare von der Regressionsgeraden bei hohen Druckwerten eine lineare Beziehung zwischen beiden Parametern in Frage stellte.

Tabelle 13 gibt Korrelation und Regressionskoeffizient der Meßgrößen wieder. Die unabhängige Variable ist logarithmisch transformiert.

Tabelle 13

unabhängige Variable: $\log x$: Ventrikeldruck (LVP)

abhängige Variable : y : Druckanstiegsgeschwindigkeit
($dp/dt \max$)

Schnitte	MW $\log x$	MW y	r	p	Regressionskoeffizient
Schnitt I	2.1769	6251,9	0,80	< 0,01	14487,6
Schnitt III	2.1151	4959,8	0,87	< 0,01	11338,6
Schnitt VII	1.8054	1337,2	0,87	< 0,01	2832,0

Legende

MW $\log x$ = Mittelwert für $\log x$

MW y = Mittelwert für y

r = Korrelationskoeffizient

p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Regressionskoeffizienten

Das Verhältnis des Drucks zur Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel ist durch Regressionsgeraden gekennzeichnet, die sich signifikant sowohl in ihrer Steilheit als auch im Ausgangsniveau unterscheiden (Abb. 0.33-B). Dieses Ergebnis konnte statistisch in einer einfach transformierten Regressionsanalyse (Anhang XI) gesichert werden.

Die unterschiedliche Steilheit der Regressionsgeraden läßt eine direkte Einflußnahme der sukzessiven Hirnstammabtragung auf die innere Beziehung zwischen Ventrikeldruck und Druckanstiegsgeschwindigkeit erwarten. Da Störungen der Proportionalität zwischen Druckamplitude und Druckänderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel an Änderungen des myocardialen Kontraktionszustandes gebunden sind, bestätigt sich der bereits erhobene Befund einer unmittelbaren Beeinflussung der Myocardkontraktilität durch sukzessive Hirnstammabtragung, besonders durch Schnitt VII.

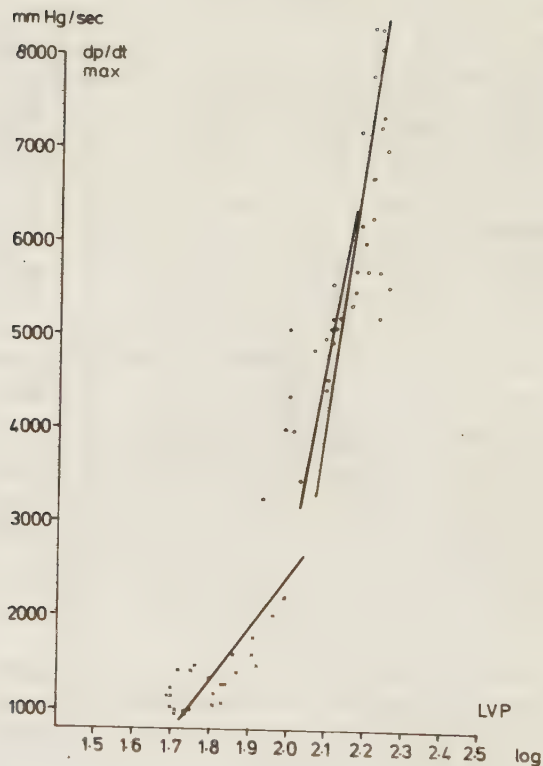


Abbildung 0.33-B

Die Beziehung der Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) zum Druck im linken Ventrikel (LVP).

Die Ventrikeldruckwerte sind logarithmisch transformiert.

- O = Meßgrößen bei Schnitt I
- = Meßgrößen bei Schnitt III
- X = Meßgrößen bei Schnitt VII

0.333 Korrelation des diastolischen Aortendrucks zur linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit

Der Einfluß des diastolischen Aortendrucks auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel ist verschiedentlich beschrieben worden (MORGENSTERN 1970, MASON 1971). Insbesondere ist bei niedrigem Aortendruck eine Beeinflussung im Sinne einer echten Nachbelastung (Afterload) durch Verkürzung der isovolumetrischen Kontraktionsphase zu erwarten (SIEGEL 1964, VERAGOUT 1965, MASON 1971). Da in der vorliegenden Untersuchung unter sukzessiver Hirnstammabtragung eine Senkung des diastolischen Drucks von $88,53 \pm 26,21$ mmHg auf $18,33 \pm 12,45$ mmHg auftrat, stellt sich die Frage nach dem unmittelbaren Einfluß des diastolischen Drucks auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit unter sukzessiver Hirnstammabtragung.

Tabelle 14 gibt Korrelation und Regressionsgleichungen beider Parameter wieder.

Tabelle 14

unabhängige Variable (x) : diastolischer Aortendruck (APd)
abhängige Variable (y) : Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max)

Schnitte	MW x	MW y	r	p	Regressionsgleichung
Schnitt I	86,24	6251,89	0,61	<0,01	$y = 3658,38 + 30,07 x$
Schnitt III	57,07	4959,82	0,85	<0,01	$y = 2649,66 + 40,47 x$
Schnitt VII	18,33	1337,16	0,65	<0,01	$y = 1016,80 + 17,47 x$

Legende:

MW x = Mittelwert für x

MW y = Mittelwert für y

r = Korrelationskoeffizient

p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Regressionskoeffizienten

Die Prüfung der Regressionsgeraden (Anhang XII) für die Beziehung des diastolischen Aortendrucks zur linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit zeigt bei unterschiedlichem Ausgangsniveau der Geraden keine signifikante Differenz ihrer Steilheit. Für das unterschiedliche Ausgangsniveau ist die kontinuierliche Blutdruckabnahme verantwortlich zu machen. Aus der Parallelität der Regressionsgeraden folgt, daß bei allen Hirnschnitten der gleiche Wirkungszusammenhang zwischen den korrelierten Parametern angenommen werden muß.

Frühere Untersuchungen haben zeigen können, daß die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die dabei entwickelte isovolumentrische Druckfraktion (IP) vor Öffnung der Aortenklappe erreicht wird (SIEGEL 1964). Eine Verminderung des diastolischen Aortendrucks unterhalb der Werte für die isovolumentrische Druckfraktion ist mit einer vorzeitigen Öffnung der Aortenklappe verbunden, so daß die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit erst in der auxotonen Kontraktionsphase erreicht wird und damit dem Einfluß des Afterloads unterliegt.

In den vorliegenden Untersuchungen betrugen die Mittelwerte für den diastolischen Aortendruck in Prozent der isovolumentrischen Druckfraktion für Schnitt I 82 %, für Schnitt III 69,5 % und für Schnitt VII 56,5 %. Bei allen Hirnschnitten sollte daher der diastolische Druck als Afterload die Druckanstiegsgeschwindigkeit unmittelbar beeinflussen. Die Parallelität der Regressionsgeraden zeigt, daß der Einfluß des diastolischen Drucks auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit konstant ist und sich besonders bei Schnitt VII nicht ändert, obwohl eine im Verhältnis zur isovolumentrischen Druckfraktion starke Verminderung des diastolischen Blutdrucks zu beobachten ist.

O.334 Korrelation der Kontraktilitätsparameter untereinander

Wie bereits dargelegt, ist die Myocardkontraktilität eine Funktion der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elements. Änderungen der Kontraktilität lassen sich daher anschaulich als Raffung oder Dehnung des Kontraktionsvorgangs auffassen. Eine Zunahme des Kontraktilitätsparameters $t-dp/dt$ bezeichnet eine

Verlängerung der Kontraktionszeit und bedeutet eine Abnahme der Myocardkontraktilität. Diesem umgekehrt proportionalen Verhältnis zwischen der Myocardkontraktilität und $t\text{-dp/dt}$ steht eine gleichsinnige Änderung der Kontraktilität mit dem Index $(dp/dt)/IP$ gegenüber.

Daraus folgt eine umgekehrte Proportionalität zwischen beiden Kontraktilitätsparametern, so daß nur die gegenläufige Änderung beider Größen für eine Kontraktilitätsänderung beweisend ist. Tabelle 15 gibt Korrelation und lineare Regression zwischen beiden Parametern gemäß den durchgeführten Hirnschnitten wieder.

Tabelle 15

unabhängige Variable (x) : Index $(dp/dt)/IP$
abhängige Variable (y) : $t\text{-dp/dt}$

Schnitt	MWx	MWy	r	p	Regressionsgleichung
Schnitt I	59,47	38,92	-0,36	$>0,05$	$y = 48,91 - 0,17 x$
Schnitt III	61,30	41,17	-0,58	$<0,05$	$y = 65,84 - 0,40 x$
Schnitt VII	41,77	62,50	-0,53	$<0,01$	$y = 87,08 - 0,59 x$

Legende:

- MWx = Mittelwert von x
- MWy = Mittelwert von y
- r = Korrelationskoeffizient
- p = Irrtumswahrscheinlichkeit des Regressionskoeffizienten

Korrelation und Regression der Kontraktilitätsparameter beschreiben eine unterschiedlich feste Beziehung zwischen den Größen bei den einzelnen Hirnschnitten. Die bei Schnitt I beobachtete sehr lockere Beziehung mit niedrigem Korrelationskoeffizient entspricht einer Regressionsgeraden, deren Steilheit nicht signifikant von Null verschieden ist. Schnitt III und VII sind durch eine zunehmend festere Korrelation der Parameter bei signifikant von Null verschiedener Steilheit der Regressionsgeraden gekennzeichnet.

Die negativen Regressionskoeffizienten sind Ausdruck der umgekehrten Proportionalität zwischen beiden Parametern. Die Dimension beider Parameter entspricht nur scheinbar dieser Proportionalität. Während $t-dp/dt \max$ die Zeit vom Kontraktionsbeginn bis zur maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit in msec wiedergibt, entspricht die Dimension des Index' $(dp/dt \max)/IP$ mit sec^{-1} der einer Frequenz und bezieht sich auf die Schwingungsfrequenz des im Ventrikel erzeugten Druckpulses (VERAGOUT 1965).

U.335 Korrelation der Kontraktilitätsparameter zur Herzfrequenz

Im Gegensatz zu der in der Literatur verschiedentlich beschriebenen Inotropiezunahme nach Herzfrequenzsteigerung konnte in den vorliegenden Untersuchungen keine signifikante Korrelation zwischen den Kontraktilitätsparametern und der Herzfrequenz nachgewiesen werden (GLEASON 1962, SIEGEL 1963, 1964, FOLKOW 1971, TRAUTWEIN 1972). Nach heutiger Auffassung handelt es sich dabei um den "Bowditch Effekt", bei dem es durch Verkürzung der Diastole im Myocard zu einer unvollständigen Rückverteilung der Ionen, besonders des Kaliums, kommt, so daß durch den intrazellulär entstehenden Calciumüberschuß eine Kontraktilitätszunahme des Myocards ausgelöst wird.

Obwohl in den vorliegenden Untersuchungen sowohl eine Frequenzabnahme als auch eine Kontraktilitätsabnahme beobachtet wurde, ließ sich ein direkter Wirkungszusammenhang zwischen beiden Parametern nicht nachweisen. Da Frequenzänderungen im Vergleich zu Änderungen der sympathischen Aktivität nur einen geringen Einfluß auf die Myocardkontraktilität ausüben (SIEGEL 1964, FOLKOW 1971), scheint der sich ändernde Sympathicotonus die unmittelbare Frequenzwirkung auf die Myocardkontraktilität zu maskieren, zumal, wenn beide Effekte die Inotropie gleichsinnig verändern.

0.340 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Die operative Abtragung des Großhirns bedingt an der ruhenden, nicht narkotisierten Katze eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Aortendrucks bei hohen Druckwerten im linken Ventrikel. Den hohen Druckparametern entspricht als Ausdruck eines erhöhten Sympathicotonus eine erhöhte Herzfrequenz und Myocardkontraktilität.

Die Hirnstammdurchtrennung zwischen Di- und Mesencephalon senkt signifikant die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit und den Ventrikeldruck sowie die aortalen Druckparameter. Herzfrequenz und Kontraktilitätsparameter erfahren keine signifikante Veränderung.

Die tiefe bulbäre Durchtrennung führt zu einer signifikanten Abnahme aller Druckparameter. Herzfrequenz und Myocardkontraktilität werden ebenfalls signifikant gesenkt.

2. Das Verhältnis zwischen systolischem und diastolischem Aortendruck zeigt bei sukzessiver Hirnstammabtragung außer einem unterschiedlichen Ausgangsniveau seiner Regressionsgeraden keine Änderung. Die Abtragung kranial-isolierter mes-rhombencephaler Strukturen führt jedoch zu einer Abnahme der Blutdruckamplitude, der ein verminderter systolischer Druck entspricht.

Der Einfluß sukzessiver Hirnstammabtragung auf die Beziehung des Ventrikeldrucks zur linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit stellt sich durch Regressionsgeraden dar, die sich sowohl durch unterschiedliche Steilheit als auch unterschiedliches Ausgangsniveau auszeichnen. Dieser Störung des Abhängigkeitsverhältnisses beider Größen liegt eine unmittelbare Wirkung der Hirnschnitte auf die Myocardkontraktilität zugrunde.

Die Korrelation des diastolischen Aortendrucks zur Druckanstiegsgeschwindigkeit unter dem Einfluß sukzessiver Hirnstammabtragung läßt sich durch parallele Regressionsgeraden darstellen, so daß ein bei allen Hirnschnitten in gleichem Ausmaß wirkender Afterload mit unmittelbarem Einfluß auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Unter sukzessiver Hirnstammabtragung zeigen die Kontraktilitätsparameter eine Korrelation zunehmender Festigkeit.

Zwischen den Kontraktilitätsparametern und der Herzfrequenz konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

0.400 D i s k u s s i o n

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen vorangehende Arbeiten, die über eine kontinuierliche Abnahme des arteriellen Mitteldrucks nach sukzessiver Hirnstammabtragung berichten und tragen zur differenzierenden Analyse dieser Ergebnisse bei (BAUST 1968, NIEMCZYK 1968, 1969, 1970).

Die einzelnen Hirnschnitte wurden so gewählt, daß nach Ablation der Großhirnrinde der tonische Einfluß des gesamten Hirnstamms auf den arteriellen Druck und die Ventrikeldynamik geprüft werden konnte, ferner, daß eine Differenzierung zwischen supra-medullärem und medullärem Einfluß auf die Kreislauffunktion möglich sein sollte.

0.410 Cardiovasculär tonisierende Wirkung corticaler Strukturen

Schnitt I isoliert den vollständig intakten Hirnstamm von seinen afferenten und efferenten Verbindungen zum Cortex. Durch Elektrostimulation sind einige der aufsteigenden und absteigenden Bahnen mit Beziehung zum Herz-Kreislaufsystem identifiziert worden (CHRISTIAN 1954, WEIDINGER 1965, KORNER 1971). Insbesondere konnte vom fronto-orbitalen Cortex und dem Temporallappen als terminale Station afferenter Projektionen aus dem IX. und X. Hirnnerv autonome Reflextätigkeit ausgelöst werden (BAUST 1965). Diese kreislaufwirksamen Areale sind zum Teil dem Paleocortex zuzuordnen, der mit dem limbischen System besonders dem Gyrus cinguli das am besten erforschte corticale autonome Zentrum enthält (KAADA 1951, BAUST 1966, FOLKOW 1971). Die kreislaufwirksamen Bahnen dieser Zentren werden weitgehend im Hypothalamus umgeschaltet (KORNER 1971, KOEPCHEN 1972), während neocorticale, insbesondere von der motorischen Rinde evozierbare Kreislaufreflexe, hauptsächlich über die Pyramidenbahnen absteigen (DELGADO 1960, KOEPCHEN 1972). Bei z.T. gegensätzlicher, keineswegs jedoch einheitlicher cardiovasculärer Reflexantwort nach Stimulation corticaler autonomer Zentren, gilt dennoch, daß vom limbischen System besonders vom Gebiet des vorderen Gyrus cinguli

prädominierend depressorische Kreislaufreflexe ausgelöst werden können, die sich durch Blutdruckabfall, Bradycardie und Hemmung der Adrenalinsekretion auszeichnen und daher mit einer vermehrten Vagusaktivität bei vermindertem Sympathicotonus in Zusammenhang gesetzt wurden (MONIER 1963, KORNER 1971).

In Übereinstimmung mit einer Prädominanz depressorischer corticaler Kreislaufwirkung ist der Nachweis eines erheblichen Blutdruckanstiegs nach Großhirnablation (Schnitt I) als Reaktionsantwort auf den Wegfall cardiovascular wirksamer inhibitorischer Efferenzen anzusehen (NIEMCZYK 1970).

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen den Befund eines im Vergleich zu Werten an einem ruhenden, nicht-narkotisierten Katzenkollektiv erhöhten Blutdrucks und einer erhöhten Herzfrequenz nach Abtragung der Großhirnrinde (GRAUWILER 1965). Die übrigen Kreislaufparameter, für die keine Ruhekontrollwerte vorliegen, entsprechen dem Frequenz- und Druckverhalten nach Schnitt I mit hohen Werten für den Ventrikeldruck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit. Die Kontraktilitätsparameter charakterisieren eine gesteigerte Myocardinotropie.

Den corticalen Strukturen fällt demnach eine entscheidende Rolle in der kontinuierlichen Kontrolle cardiovascularer Reflextätigkeit zu. Insbesondere muß ein starkes inhibitorisches corticales System postuliert werden, das die exitatorische Wirkung subcorticaler Zentren kontrolliert (KORNER 1971). Die Ausschaltung der gesamten Großhirnrinde setzt durch Aufhebung dieser inhibitorischen Bahnen einen erhöhten Kreislauftonus frei, der nicht nur durch einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand (REUTHER 1974), sondern auch durch eine gesteigerte Myocardinotropie gekennzeichnet ist.

D.420 Cardiovasculär tonisierende Wirkung diencephaler Strukturen

Die nach Großhirnablation vorgenommene Hirnstammdurchtrennung (Schnitt III) sollte durch seine Lage zwischen Di- und Mesencephalon vor allem diencephale Einflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem ausschalten, dabei jedoch die Formatio reticularis in ihrer Gesamtheit funktionstüchtig belassen.

Eine große Zahl von Untersuchungen zum diencephalen Einfluß auf das cardiovasculäre System weist besonders auf den Hypothalamus als Sitz wichtiger Zentren hin, von dem sowohl spezifische als auch integrierte Antwortmuster ausgelöst werden können (HESS 1948, UVNÄS 1960, BARD 1960, MONIER 1963, KORNER 1971). Letztere sind strukturell und funktionell von großer Komplexität, da sich oftmals mit den autonomen Bahnen sowohl somatomotorische als auch hormonelle Komponenten verbinden, so daß ihre Funktion in der Anpassung des Organismus' als Ganzes an eine bestehende Situation zu sehen ist (FOLKOW 1971).

"Alarm-Defence-Reaktion" und "Totstellreflex" sind repräsentative Vertreter solcher komplexer cortico-hypothalamischer Antwortmuster (LÜVFING 1961, ABRAHAM 1964).

Dieser Vorstellung, die den höheren autonomen Zentren besonders im Hypothalamus vorwiegend konditionelle Antwortmuster sowie emotionelle Färbung der Motorik zuordnet oder in ihnen das nervöse Substrat für die sogenannte zentrale Mitinnervation bei der Leistungsanpassung sieht (RUSHMER 1959), steht die Frage nach einer kontinuierlichen, auch in Ruhe wirksamen Kreislaufaktivität, autonomer diencephaler Strukturen gegenüber.

Die Ableitung neuronaler Spontanaktivität mit blutdrucksynchroner Entladefrequenz im hinteren Hypothalamus weist auf eine tonische Kreislaufaktivität diencephaler Strukturen hin (BAUST 1961, 1962). Jedoch erst Untersuchungen am narkosefreien Hirnstammpräparat gelang der Nachweis einer kontinuierlichen Blutdruckwirkung diencephaler Strukturen, da deren Ausschaltung eine konstante Blutdruckabnahme auslöste (NIEMCZYK 1969).

In den vorliegenden Untersuchungen hatte die Abtragung diencephaler Strukturen eine Abnahme sowohl der arteriellen als auch der ventrikulären Druckparameter sowie der Druckanstiegsgeschwindigkeit zur Folge, während Herzfrequenz und Myocardkontraktilität keine signifikante Änderung zeigten. Bei unveränderter Blutdruckamplitude kann aufgrund der parallelen Regressionsgeraden für das Verhältnis des systolischen zum diastolischen Druck für beide Druckabnahmen nach diencephaler Hirnstammdurchtrennung trotz unterschiedlichem Ausgangsniveau der gleiche Auslösemechanismus genommen werden. Die systolische Druckänderung ist andererseits über eine gemeinsame Regressionsgerade mit der Änderung des Ventrikeldruckes verbunden, so daß für die Abnahme der arteriellen als auch der ventrikulären Druckparameter ein gemeinsamer Auslösemechanismus postuliert werden muß. In Übereinstimmung mit dem Nachweis eines abnehmenden peripheren Widerstandes nach Abtragung diencephaler Strukturen (REUTHER 1974) ist daher die Abnahme aller genannten Druckparameter bei konstanter Myocardkontraktilität als unmittelbare Folge eines Tonusverlustes der Gefäßperipherie anzusehen.

Veranschaulicht wird der Zusammenhang zwischen peripherem Widerstand und Ventrikeldruck im Druck-Volumendiagramm des Herzens bei abnehmender Afterload. Bei unverändertem kontraktilem Myocardzustand vor und nach Abtragung diencephaler Strukturen gilt für die Herzkontraktion die gleiche Kurve der Maxima der Unterstützungszuckungen (U-Kurve) im Druck-Volumendiagramm. Unter diesen Bedingungen folgt einer abnehmenden Afterload ein Abfall der linksventrikulären Druckparameter und führt bei konstantem enddiastolischem Druck durch Linksverschiebung der Druckmaxima auf der U-Kurve zur Vergrößerung des geförderten Schlagvolumens (KRAYENBÜHL 1969, GAUER 1972).

Für eine Schlagvolumenzunahme bei abnehmendem peripherem Widerstand, wie sie sich durch Abtragung diencephaler Strukturen auslösen läßt (REUTHER 1974), wurde die Zunahme der Kontraktilitätsgeschwindigkeit des Herzmuskels bei abnehmender Belastung ver-

antwortlich gemacht (GAUER 1972). Es kann sich in diesem Zusammenhang nur um die Verkürzungsgeschwindigkeit der Myocardfasern in der auxotonen Kontraktionsphase handeln, die daher bei abnehmender Belastung in Annäherung an isotone Kontraktionsbedingungen eine Steigerung erfährt.

Der sich gegen einen verminderten Afterload kontrahierende Ventrikel ist in der isovolumetrischen Kontraktionsphase jedoch durch eine verminderte Druckerhöhungsgeschwindigkeit und damit durch eine herabgesetzte Spannungsentwicklung gekennzeichnet.

Die beobachteten hämodynamischen Veränderungen nach Ausschaltung diencephaler Strukturen lassen sich zusammenfassend folgendermaßen charakterisieren:

Der zentral ausgelöste konstante Tonusverlust der Kreislauf-peripherie führt zu einem arteriellen Druckabfall, der als verminderter Afterload bei konstanter Herzfrequenz und unveränderter Myocardkontraktilität Druck und Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel herabsetzt. Im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Wirkung auf den peripheren Gefäßtonus ist daher ein tonischer Einfluß diencephaler Strukturen auf den kontraktiven Myocardzustand unwahrscheinlich.

0.430 Hämodynamik unter corticalem und diencephalem Einfluß

Der Vergleich der Hämodynamik nach Abtragung corticaler Strukturen mit den hämodynamischen Veränderungen nach Ausschaltung diencephaler Strukturen zeigt folgende Auffälligkeiten:

Die Abtragung der Hirnrinde setzt eine tonisch excitatorische Kreislaufaktivität subcorticaler Strukturen frei, die sowohl einen erhöhten Gefäßtonus als auch eine gesteigerte Myocardinotropie auslösen. Die Ausschaltung diencephaler Strukturen vermindert ausschließlich die tonisch excitatorische Wirkung auf die Kreislaufperipherie bei unverändert hoher Myocardinotropie. Demnach müssen für die tonisch inhibitorischen Kreislaufaktivität der Hirnrinde einerseits inhibitorische Neurone

postuliert werden, die kreislaufwirksame supramedulläre Strukturen hemmen und damit Einfluß auf den peripheren Gefäßtonus nehmen; andererseits ist eine inhibitorische Bahn zu fordern, die unmittelbar auf medulläre Zentren wirkt und damit Einfluß auf den kontraktilen Myocardzustand gewinnt.

D.440 Cardiovasculär tonische Wirkung mes- und rhombencephaler Strukturen

Die Ausschaltung diencephaler Strukturen (Schnitt III) beläßt eine vollständig intakte *Formatio reticularis*, deren tonische Kreislaufaktivität durch eine hohe spinale Durchtrennung (Schnitt VII) aufgehoben wurde.

Die *Formatio reticularis* als extrem komplexe Anhäufung von Zellgruppen, die lose oder eng miteinander verknüpft sind, bilden das nervöse Substrat des klassischen Kreislaufzentrums. Systematische Untersuchungen des caudalen Hirnstamms mit Ablationsversuchen, Reizexperimenten und Mikroableitungen bilden die Grundlage für die heutige Vorstellung über Lage und Funktion des klassischen Kreislaufzentrums (WANG 1939, 1962, OBERHOLZER 1960, LINDGREN 1961, CHAI 1962, WEIDINGER 1966):

Der Nachweis eines exitatorischen und dazu reziprok aktiven inhibitorischen Zentrums in der bulbären *Formatio reticularis*, die über absteigende Bahnen auf die postganglionären Sympathicusfasern Einfluß nehmen, wobei der exitatorische Tonus auf Herz und Gefäße überwiegt (FOLKOW 1971). Dieser medulläre Komplex tonisch aktiver Neuronen mit einem pressorischen Anteil im lateralen bulbären Reticulum und einem depressorischen Anteil im medialen bulbären Reticulum ist wegen seiner exitatorischen Wirksamkeit über adrenerge Bahnen im wesentlichen sympathischer Kontrollfunktion zugeordnet und wird oft als "Vasomotorische Zentrum" bezeichnet (ALEXANDER 1946, WEIDINGER 1961, FOLKOW 1971). Dieses Zentrum, das auch exitatorisch auf das Herz wirkt, ist assoziiert mit einem cardioinhibitorischen Zentrum im dorsalen motorischen Vagus Kern, das einen tonisch zügelnden Einfluß über cholinerge, vagale Fasern auf das Herz ausübt (FOLKOW 1971).

Im Gegensatz zu den sympathischen Zentren zeigt dieses vagale cardio-inhibitorische Zentrum pulsrythmische, tonische neuronale Aktivität, die durch die dort stattfindende Umschaltung propriozeptorischer Afferenzen ausgelöst wird (WEIDINGER 1962, KOEPCHEN 1967). Aufgrund dieses mit Mikroableitungen erhobenen Befundes kann nur die Umschaltstelle der propriozeptiven Afferenzen, die neben einer direkten depressorischen Wirkung auf das Herz einen ständig zügelnden Einfluß auf den sympathischen Grundtonus des bulbären Reticulums ausübt (BAUST 1967), als umschriebenes Kreislaufzentrum angesprochen werden (KOEPCHEN 1971). Die Gesamtheit der kreislaufaktiven exitatorischen sympathischen Neuronen dagegen liegen verstreut zwischen anderen Reticularisneuronen und unterliegen zahlreichen Einflüssen peripherer wie zentraler Herkunft (KOEPCHEN 1967). Da ferner der Exklusivnachweis pulsrythmischer neuronaler Spontanaktivität als Ursache des sympathisch-exitatorischen Grundtonus' im Hirnstamm bisher fehlt, muß die Vorstellung eines umschriebenen Kreislaufzentrums zwischen Obex und mittlerer Pons eingeschränkt werden (NIEMCZYK 1970).

In der vorliegenden Untersuchung führt die Ausschaltung der gesamten funktionstüchtigen formatio reticularis (Schnitt VII) zu einer erheblichen arteriellen Druckabnahme, zu einem Druckabfall im linken Ventrikel und zur Abnahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Außerdem läßt sich eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz und ein signifikanter Inotropieverlust des Myocards nachweisen. Die Abnahme des bereits durch Ausschaltung supramedullärer Strukturen verminderten arteriellen Drucks nach spinaler Transektion fordert im Einklang mit der Beobachtung eines absinkenden peripheren Widerstandes (REUTHER 1974) die Existenz eines über den gesamten Hirnstamm verteilten exitatorischen Tonus' mit kontinuierlicher Wirkung auf die Kreislaufperipherie. Das nervöse Substrat für einen solchen exitatorischen Tonus, der sowohl von supramedullären wie von medullären Strukturen ausgeht, könnten die über das gesamte Reticulum verteilten sympathischen Neuronen darstellen; eine Hypothese - der eindeutige experimentelle Nachweis fehlt bisher (NIEMCZYK 1970).

Jedoch ein von der Gesamtheit der Hirnstammstrukturen kontrollierter Gefäßtonus fordert unter funktioneller Einbeziehung tonisch aktiver, supramedullärer Strukturen die Ausdehnung des Konzeptes eines ausschließlich bulbären Kreislaufzentrums. Andererseits weist die Abnahme der Herzfrequenz und der Inotropieverlust nach spinaler Transsektion durch das Postulat tonisch cardial-exitatorisch wirksamer Strukturen im caudalen Hirnstamm auf die Bedeutung des bulbären Kreislaufzentrums, insbesondere für die Kontrolle des cardialen Tonus hin, da durch die Ausschaltung supramedullärer Strukturen Änderungen der Herzfrequenz und der Myocardkontraktilität nicht ausgelöst werden konnten.

Ü.450 Häodynamik unter diencephalem und mes-rhombencephalem Einfluß

Der Vergleich der häodynamischen Veränderungen unter Ausschaltung cranial-isolierter diencephaler Strukturen mit der Häodynamik nach Ausschaltung ebenfalls cranial-isolierter mes-rhombencephalen Strukturen verdeutlicht die unterschiedliche Verteilung tonischer exitatorischer Aktivität auf Herz und Kreislaufperipherie.

Der Einfluß des Mesencephalon ist im vorliegenden Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung, da zwar die Präsenz von autochthonen tonisch wirksamen Ganglienzellen angenommen werden muß, jedoch ihr Beitrag zur tonischen Blutdruckregulation im Vergleich zu den benachbarten Hirnschnitten gering zu sein scheint (WEIDINGER 1965, BAUST 1963, 1968, NIEMCZYK 1970). Vereinfachend soll deshalb der Einfluß supramedullärer Strukturen mit den im Diencephalon gelegenen autonomen Zentren der Wirkung rhombencephaler Strukturen gegenübergestellt werden.

Im Gegensatz zur kontinuierlichen arteriellen Druckabnahme nach sukzessiver Hirnstammdurchtrennung in Höhe der Vierhügelplatte (Schnitt III) und in Höhe des ersten cervicalen Rückenmarksegmentes (Schnitt VII) weist das Verhalten der Blutdruckamplitude nach beiden Schnitten jedoch auf einen Unterschied zwischen supramedullärer und medullärer Blutdruckwirkung hin. Der unveränderten Druckamplitude bei abnehmendem systolischen und diastolischen Druck

nach Schnitt III steht eine verkleinerte Druckamplitude bei weiter gesenkten Druckparametern nach Schnitt VII gegenüber. Die Verkleinerung der Druckamplitude nach Schnitt VII muß im Zusammenhang mit der gleichzeitig durch diesen Schnitt ausgelösten Abnahme der Myocardkontraktilität gesehen werden. Während in der diastolischen Druckabnahme vorwiegend eine Verminderung des peripheren Widerstandes zum Ausdruck kommt, reflektiert die systolische Druckabnahme nach Schnitt VII zusätzlich die verminderte Myocardkontraktilität. Demnach steht der Druckabnahme nach Ausschaltung supramedullärer Strukturen, die durch eine Abnahme des peripheren Gefäßtonus' bedingt ist, eine Druckabnahme durch Ausschaltung medullärer Strukturen gegenüber, der die additive Wirkung eines abnehmenden peripheren Widerstandes und einer verminderten Myocardkontraktilität zugrunde liegt.

Das Verhalten der Druckanstiegsgeschwindigkeit nach Schnitt III und Schnitt VII bestätigt ebenfalls, daß eine Senkung der Myocardkontraktilität ausschließlich durch Ausschaltung rhombencephaler Strukturen auszulösen war, während kontinuierliche Ventrikeldruckabnahme sowohl nach Transsektion in Höhe der Vierhügelplatte als auch nach spinaler Transsektion beobachtet wurde. Verdeutlicht wurde dieser Befund durch die regressionsanalytische Untersuchung des Verhältnisses Ventrikeldruck zur Druckanstiegsgeschwindigkeit. In Steilheit und Ausgangsniveau differente Regressionsgeraden der genannten Beziehung sind nicht nur Ausdruck des abnehmenden Drucks nach den Schnitten, sondern machen für das Verhältnis der korrelierten Parameter eine nach Schnitt VII wirksame Störgröße wahrscheinlich, die physiologisch durch die abnehmende Myocardkontraktilität gegeben ist. Die durch eine unveränderte Myocardkontraktilität charakterisierte feste Beziehung zwischen Ventrikeldruck und Druckanstiegsgeschwindigkeit sowohl nach Abtragung des Cortex als auch nach Ausschaltung diencephaler Strukturen wird durch den Inotropieverlust nach spinaler Transsektion aufgehoben. Dabei zeigt sich folgende Besonderheit:

Die Ausschaltung sämtlicher zentralnervöser Strukturen führt zu einer scheinbaren Anhebung des einer bestimmten Druckanstiegs-

geschwindigkeit entsprechenden Ventrikeldrucks. Das spinale Tier zeigt also im Verhältnis zur Druckanstiegsgeschwindigkeit höhere Ventrikeldruckwerte als Tiere mit intaktem Zentralnervensystem, und es wäre in der Lage, den gleichen Ventrikeldruck wie unter dem Einfluß intakter Hirnstammstrukturen bei jedoch geringerer Druckanstiegsgeschwindigkeit zu erzeugen. Dieser scheinbare Widerspruch, daß abnehmende Myocardkontraktilität zu einer Ökonomisierung der Ventrikeldynamik führt, erklärt sich aus der Konkurrenz der die Herztätigkeit kontrollierenden Mechanismen:

Nach der Ausschaltung der zentralnervösen Strukturen mit ihrem tonisch excitatorischen und inhibitorischen Einfluß auf die Herztätigkeit tritt die Kontrolle der Ventrikelfunktion im Sinne der FRANK-STARLING-STRAUB'schen Mechanik in den Vordergrund.

Das von zentralnervösen Strukturen isolierte Herz kompensiert den Verlust an Myocardkontraktilität durch vermehrten Preload, die bei gleichzeitig bestehender, stark herabgesetzter Herzfrequenz zu einer vermehrten Ventrikelfüllung führt und bei niedriger Druckanstiegsgeschwindigkeit einen relativ höheren Ventrikeldruck ermöglicht. In Übereinstimmung dazu steht der Nachweis eines erhöhten Schlagvolumens beim spinalen Tier (REUTHER 1974). Für diese Schlagvolumenvermehrung bei herabgesetzter Myocardkontraktilität konnte am Warmblüterherz in situ eine Zunahme der enddiastolischen Füllung verantwortlich gemacht werden (JAKOB 1968).

Eine analoge Veränderung der Ventrikeldynamik nach spinaler Transsektion zeigen Messungen der Myocardkontraktilität bei Sportlern unter Ergometerbelastung:

Bei gleicher Leistung von 200 Watt zeichnet sich das trainierte Sportlerherz im Vergleich zum untrainierten Herzen durch eine erheblich niedrigere Myocardkontraktilität aus. Man schloß aus dieser Beobachtung auf einen verminderten Sympathicotonus des trainierten Herzens beim Hochleistungssportler (ROSKAMM 1972). Trotz vermindertem Sympathicotonus liegt jedoch das Schlagvolumen des Sportlerherzens mit niedriger Herzfrequenz viel höher als bei Normalpersonen. In Übereinstimmung mit diesen Befunden findet sich beim spinalen Tier verminderte Myocardkontraktilität sowie verminderte Herzfrequenz, jedoch ein erhöhtes Schlagvolumen. Der durch Training reduzierte oder durch spinale Transsektion völlig ausgeschaltete zentrale

Sympathicotonus löst demnach das gleiche cardiale Reaktionsmuster aus:

Die verminderte Myocardkontraktilität wird kompensiert durch eine Schlagvolumenerhöhung, die bei niedriger Herzfrequenz über einen vermehrten Preload ermöglicht wird. Der einen vermehrten Preload charakterisierende Anstieg des enddiastolischen Drucks konnte beim trainierten Sportlerherzen unter Belastung im Gegensatz zum untrainierten Herzen bereits nachgewiesen werden (ROSKAMM 1972).

U.460 Ventrikeldynamik unter dem Einfluß des Barorezeptorsystems

Über den Einfluß des Afterloads auf den Ventrikeldruck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit insbesondere bei niedrigem diastolischen Aortendruck wurde bereits hingewiesen. Neben dieser unmittelbaren hämodynamischen Wirkung auf den linken Ventrikel beeinflusst ein sich ändernder Afterload die Ventrikelfunktion entscheidend über den Barorezeptormechanismus (KRAYENBÜHL 1969). Dabei auftretende Inotropieänderungen werden sowohl durch sympathische Strukturen als auch durch den Vagus vermittelt (DE GEST 1965, LEVY 1966, RANDALL 1968, PACE 1968). Da der Barorezeptorreflexmechanismus ein intaktes autonomes Zentralnervensystem voraussetzt, ist unter sukzessiver Hirnstammabtragung eine Interferenz zwischen zentralnervösem Einfluß und Barorezeptoreinfluß zu erwarten, solange die zentrale Umschaltstelle der propriozeptiven Afferenzen intakt ist. Nach der tiefen bulbären Durchtrennung bei C1 ist das cardiovascular System vollständig vom Einfluß medullärer und supramedullärer Strukturen isoliert, so daß die sich einstellende Hämodynamik ausschließlich durch cardiale autoregulatorische Mechanismen bestimmt wird.

Die Durchtrennung in Höhe der Vierhügelplatte beläßt ein intaktes medulläres Kreislaufzentrum mit intaktem Barorezeptorreflex. Der in den vorliegenden Untersuchungen bei diesem Schnitt registrierte systolische und diastolische Blutdruck entspricht den Druckwerten,

die in der Literatur für ein Kollektiv ruhender, nicht-narkotisierter Katzen angegeben wird (GRAUWILER 1965). Solange daher keine akute Blutdruckänderung erfolgt, kann der Einfluß aus propriozeptiven Afferenzen auf die tonische Blutdruckeinstellung als gering angesehen werden (NIEMCZYK 1970, KORNER 1971). Insbesondere ist kein wesentlicher Einfluß auf die Myocardkontraktilität zu erwarten, da gezeigt werden konnte, daß der Carotissinus im Gegensatz zu seiner ausgeprägten Wirkung auf den peripheren Widerstand keinen wesentlichen unmittelbaren Einfluß auf die Myocardinotropie hat (VATNER 1972). Eine unmittelbare Wirkung auf die Myocardkontraktilität soll reflektorisch von den Barorezeptoren im Aortenbogen auslösbar sein. Der Schwellendruckwert für diese Rezeptoren liegt mit 110 mmHg jedoch deutlich unter dem in der vorliegenden Untersuchung nach Schnitt III beobachteten Aortendruck (PELLETIER 1973). Ein wesentlicher Einfluß der aortalen Barorezeptoren auf den kontraktilen Tonus des Myocards ist daher nach Schnitt III nicht zu erwarten.

Die Hämodynamik nach Ablation des Großhirns (Schnitt I) ist durch persistierende Hypertonie und Tachycardie gekennzeichnet, die reflektorisch die Aktivierung des Barorezeptormechanismus' auslösen müßte. Untersuchungen zum zentralnervösen Einfluß auf den arteriellen Mitteldruck zeigen nach Ausschaltung des Carotissinus am intakten Hirnstammpräparat jedoch keine signifikante Erhöhung des bereits erhöhten arteriellen Mitteldrucks (NIEMCZYK 1970). Der tonisch gesteigerte Blutdruck ist demnach Folge der Dominanz pressorischen Einflusses supramedullärer Strukturen über die depressorisch wirkende propriozeptive Gegenregulation.

Das Überwiegen pressorischer Aktivität kann einmal auf den Wegfall des corticalen inhibitorischen Einflusses auf die subcorticalen Hirnstrukturen zurückgeführt werden, zum anderen kann die Ausschaltung corticaler Efferenzen mit bahnender Wirkung auf den Barorezeptorreflex (KLEVANS 1970) zur Dominanz der pressorischen Aktivität beitragen.

Der Einfluß eines intakten Pressorrezeptormechanismus' auf die Hämodynamik scheint in den vorliegenden Untersuchungen durch die Wahl der Hirnschnitte und die Beschränkung auf eine Analyse des tonischen Kreislaufverhaltens gegenüber dem Einfluß kreislaufwirksamer zentralnervöser Strukturen in Hirnstamm und Cortex gering zu sein.

0.50D S c h l u ß b e m e r k u n g

Die vorgelegte Analyse medullärer und supramedullärer Kreislaufaktivität bestätigt kontinuierlich wirksame autonome Mechanismen corticaler und diencephaler Hirnstrukturen bei der Kontrolle des cardiovasculären Ruhetonus' (KORNER 1971).

Von besonderer Bedeutung ist die Existenz eines starken inhibitorischen Systems der Hirnrinde zur Dämpfung excessiver, vom Hirnstamm ausgehender autonomer Kreislaufaktivität.

Der integrativen Funktion des gesamten Hirnstamms zur Kontrolle tonischer Kreislaufaktivität entspricht die besondere Organisation kreislaufwirksamer subcorticaler Strukturen.

Tonisch exitatorisch wirksame Strukturen mit Einfluß auf den peripheren Gefäßtonus finden sich gleichmäßig über den gesamten Hirnstamm verteilt, während der tonisch exitatorische Einfluß auf die Myocardkontraktilität vom caudalen Hirnstamm ausgeht.

Diese strukturelle Differenzierung cardial-tonischer und vasculär-tonischer neuronaler Aktivität im Hirnstamm postuliert die Möglichkeit einer getrennten Einflußnahme zentralnervöser Strukturen auf den peripheren Widerstand und die Myocardkontraktilität.

Ein entkoppelt gesteuerter peripherer Widerstand, unabhängig von der Myocardkontraktilität, läßt sich bei der Blutdruckregulation der essentiellen Hypertonie vermuten, die vielfach durch den Befund eines erhöhten peripheren Widerstandes bei normaler, teilweise sogar verminderter Herzauswurfsleistung, ausgezeichnet ist (STEIN 1969).

0.600 Statistik

0.610 Varianzanalyse: Systolischer Aortendruck (APs)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitt B: Wiederholung C: Tier D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	106843,8301	1	106843,8301	A/ACD: 385,4257	$p < 0,01$
AD(Schnitte, Gruppe)	2366,3016	1	2366,3016	AD/ACD: 8,5361	$p < 0,05$
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	2772,0990	10	277,2099		
B(Rest Wiederhlg.)	2015,9898	24	83,9995	ACD/B: 3,3001	$p < 0,01$
D(Gruppe)	1354,2634	1	1354,2634	D/CD: 0,8069	$p < 0,05$
CD(Tiere, Gruppe)	16782,0176	10	1678,2018		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	42963,1045	2	21481,5522	A/AC: 63,7316	$p < 0,01$
AC(Schnitte, Tiere)	3370,6247	10	337,0625	AC/B: 9,7804	$p < 0,01$
C(Tiere)	4223,3505	5	844,6701		
B(Rest Wiederhlg.)	620,3332	18	34,4629	C/B: 24,5095	$p < 0,01$

D.611 Varianzanalyse: Diastolischer Aortendruck (APd)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B:Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	60061,7979	1	60061,7979	A/ACD: 162,2326	p < 0,01
AD(Schnitte, Gruppe)	2297,3652	1	2295,3652	AD/ACD: 6,2000	p < 0,05
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	3702,2007	10	370,2201		
B(Rest, Wiederhlg.)	1046,8671	24	43,6194	ACD/B: 8,4875	p < 0,01
D(Gruppe)	53,2355	1	53,2355	D/CD: 0,0461	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	11543,4273	10	1154,3427		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	73773,0801	2	36886,5400	A/AC: 112,0325	p < 0,01
AC(Schnitte, Tiere)	3292,4832	10	329,2483	AC/B: 3,5714	p < 0,01
C (Tiere)	4406,0013	5	881,2003		
B(Rest, Wiederhlg.)	1659,3840	18	92,1880	C/B: 9,5587	p < 0,01

0.612 Varianzanalyse: Ventrikeldruck (LVP)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitt B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	197008,8555	1	197008,8555	A/ACD: 10,0650	$p < 0,01$
AD(Schnitte, Gruppe)	41813,9023	1	41813,9023	AD/ACD: 2,1362	n.S.
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	195735,8828	10	19573,5885		
B(Rest, Wiederhlg.)	1486529,3633	24	61938,7234	ACD/B: 0,3160	n.S.
D(Gruppe)	112308,3691	1	112308,3691	D/CD: 1,0498	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	1069740,8672	10	106974,0867		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	70688,2520	2	35344,1260	A/AC: 89,9839	$p < 0,01$
AC(Schnitte, Tiere)	3927,8253	10	392,7825	AC/B: 8,9891	$p < 0,01$
C (Tiere)	4554,2749	5	910,8550	C/B: 20,8455	$p < 0,01$
B (Rest, Wiederhlg.)	786,5180	18	43,6954		

U.613 Varianzanalyse: Isovolumetrischer Druck (IP)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-WERT	Signifikanz
A(Schnitte)	234186,0977	1	234186,0977	A/ACD: 10,3400	p < 0,01
AD(Schnitte, Tiere)	69171,4707	1	69171,4707	AD/ACD: 3,0541	n.S.
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	226484,8945	10	22648,4895		
B(Rest, Wiederhlg.)	1189176,3604	24	49549,0150	ACD/B: 0,4570	n.S.
D(Gruppe)	136681,6328	1	136681,6328	D/CD: 2,4098	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	567173,7812	10	56717,3781		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	284649,1797	2	142324,5898	A/AC: 6,2458	p < 0,01
AC(Schnitte, Tiere)	227869,7578	10	22786,9758	AC/B: 0,2369	n.S.
C (Tiere)	901737,6094,	5	180347,5234	C/B: 1,8753	
B(Rest, Wiederhlg.)	1731052,9933	18	96169,6107		n.S.

0.614 Varianzanalyse: Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt/max)
 einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	292811687,9891	1	292811687,9891	A/ACD: 192,9198	p < 0,01
AD(Schnitte, Gruppe)	8688182,7497	1	8688182,7497	AD/ACD: 5,7242	p < 0,05
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	15177889,9994	10	1517788,9999		
B(Rest, Wiederhlg.)	2001626,6051	24	83401,1058	ACD/B: 18,1986	p < 0,01
D(Gruppe)	5180194,8752	1	5180194,8752	D/CD: 2,0655	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	25078494,9999	10	2507849,4999		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	206961636,0031	2	103480818,0015	A/AC: 84,0097	p < 0,01
AC(Schnitte, Tiere)	12317713,9996	10	1231771,9996	AC/B: 16,1406	p < 0,01
C (Tiere)	18921654,5005	5	3784330,8749	C/B: 49,5884	p < 0,01
B(Rest, Wiederhlg.)	1373667,0422	18	76314,8356		

0.615 Varianzanalyse: Kontraktionsindex (dp/dt/max/IP)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	717380,1250	1	717380,1250	A/ACD: 2,7019	n.S.
AD(Schnitte, Gruppe)	28117,0083	1	28117,0083	AD/ACD: 0,1059	n.S.
ACD(Schnitte, Tiere,Gruppe)	2655049,1874	10	265504,9187		
B(Rest, Wiederhlg.)	74657099,4652	24	3110712,4777	ACD/B: 0,0853	n.S.
D (Gruppe)	2059125,0000	1	2059125,0000	D/CD: 0,4001	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	51457707,2490	10	5145770,7249		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	553956,8125	2	276978,4062	A/AC: 1,1419	n.S.
AC(Schnitte, Tiere)	2425584,3125	10	242558,4313	AC/B: 0,1017	n.S.
C (Tiere)	31464332,5004	5	6292866,5000	C/B: 2,7780	
B (Rest, Wiederhlg.)	40774282,3982	18	2265237,9110		p<0.05

0.616 Varianzanalyse: Zeit bis zur max. Druckanstiegsgeschwindigkeit (t_{dp}/dt)

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	59713,5205	1	59713,5205	A/ACD: 134,8023	$p < 0,01$
AD(Schnitte, Gruppe)	46,0208	1	46,0208	AD/ACD: 0,1038	n.S.
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	4429,7084	10	442,9708		
B(Rest, Wiederhlg.)	347,5000	24	14,4791	ACD/B: 30,5938	$p < 0,01$
D(Gruppe)	713,0208	1	713,0208	D/CD: 0,6244	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	11419,0417	10	1141,9042		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	35206,8887	2	17603,4443	A/AC: 60,9654	$p < 0.01$
AC(Schnitte, Tiere)	2887,4445	10	288,7445	AC/B: 9,9187	$p < 0.01$
C (Tiere)	6849,8889	5	1369,9778	C/B: 47,0603	$p < 0.01$
B(Rest, Wiederhlg.)	524,0001	18	29,1111		

0.617 Varianzanalyse: Frequenz

einflußnehmende Faktoren:

A: Schnitte B: Wiederholung C: Tiere D: Gruppe

1. zwei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	6674,0834	1	6674,0834	A/ACD: 170,1847	p < 0,01
AD(Schnitte, Gruppe)	18,75000	1	18,75000	AD/ACD: 0,4781	n.S.
ACD(Schnitte, Tiere, Gruppe)	392,1667	10	39,2167		
B(Rest, Wiederhlg.)	50,0000	24	2,0833	ACD/B: 18,8243	p < 0,01
D(Gruppe)	4,0833	1	4,0833	D/CD: 0,0231	n.S.
CD(Tiere, Gruppe)	1670,8334	10	176,0833		

2. drei Schnitte:

Ursache der Varianz	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Signifikanz
A(Schnitte)	4384,6666	2	2192,3333	A/AC: 54,5356	p < 0,01
AC (Schnitte, Tiere)	402,0000	10	40,2000	AC/B: 16,4457	p < 0,01
C (Tiere)	1153,3333	5	230,6667	C/B: 94,3653	p < 0,01
B(Rest, Wiederhlg.)	44,0000	18	2,4444		

0.620 Mittelwertvergleich (Tukey-Test) T=3,14)

Meßgröße	Mittelwertdifferenz		Konfidenzintervall	Signifikanz
APs	I vs. III	33,9908	16,4476	p < 0,01
	III vs. VII	74,4108		p < 0,01
	I vs. VII	108,4017		p < 0,01
APd	I vs. III	39,9708	16,6416	p < 0,01
	III vs. VII	44,6066		p < 0,01
	I vs. VII	84,5775		p < 0,01
LVP	I vs. III	32,7533	17,9645	p < 0,01
	III vs. VII	73,2417		p < 0,01
	I vs. VII	105,9950		p < 0,01
IP	I vs. III	81,1290	136,8302	n.S.
	III vs. VII	134,4916		n.S.
	I vs. VII	215,6208		p < 0,01
dp/dt max	I vs. III	2045,7834	1006,0139	p < 0,01
	III vs. VII	3744,8416		p < 0,01
	I vs. VII	5790,6253		p < 0,01
<u>dp/dt max</u>	I vs. III	76,4675	446,4235	n.S.
IP	III vs. VII	216,4408		n.S.
	I vs. VII	292,9083		n.S.
t-dp/dt max	I vs. III	3,1667	5,7327	n.S.
	III vs. VII	21,6667		p < 0,01
	I vs. VII	24,8333		p < 0,01
Fr	I vs. III	14,8333	15,4026	n.S.
	III vs. VII	57,6067		p < 0,01
	I vs. VII	72,4997		p < 0,01

0.630 Regressionsanalyse: Beziehung diastolischer Aortendruck
zum systolischen Aortendruck

unabhängige Variable (x) \ diastolischer Aortendruck (APd)
abhängige Variable (y) systolischer Aortendruck (APs)

Ursache der Varianz	SAQ	F	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Varianz zwischen dem Regressionskoeff. der Mittelwerte (BM) und dem mittleren Regressionskoeff. (BQ)	10941,25	1	10941,25	34,64	$p < 0,01$
Abweichung der Mittelwerte um ihre Regressionsgerade (BM)	649,91	1	649,91	2,06	$p > 0,01$
Varianz zwischen mittlerem Regressionskoeff. (BQ) und individuellem Regressionskoeff. (BJ)	464,83	2	232,41	0,74	$p > 0,01$
Abweichung um die individuelle Regressionsgerade	17057,86	54	315,88		
Globale Regression	109396,89	1	109396,89	217,94	$p < 0,01$
Abweichung um die gemeinsame Regressionsgerade	29113,86	58	501,96		
Summe	138510,75	59			

0.631 Regressionsanalyse: Beziehung des Ventrikeldrucks zur
Druckanstiegsgeschwindigkeit

XI

unabhängige Variable, transformiert (log x): Ventrikeldruck (LVP)
abhängige Variable, nicht transformiert (y): Druckanstiegsgeschwindigkeit

Ursache der Varianz	SAQ	F	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Varianz zwischen dem Regressionskoeffizient der Mittelwerte (BM) und dem mittleren Regressionskoeff. (BQ)	6195653,750	1	6195653,750	15,461	p < 0,01
Abweichung der Mittelwerte um ihre Regressionsgerade (BM)	1987113,844	1	1987113,844	4,959	p > 0,01
Varianz zwischen mittlerem Regressionskoeff. (BQ) und individuellem Regressionskoeff. (BJ)	12433850,750	2	6216925,375	15,514	p < 0,01
Abweichung um die individuelle Regressionsgerade	21639842,410	54	400737,820		
Globale Regression	324175815,983	1	324175815,983	444,954	p < 0,01
Abweichung um die gemeinsame Regressionsgerade	42256461,0	58	728559,6719		
Summe	366432280,0	59			

0,632 Regressionsanalyse: Beziehung diastolischer Aortendruck
zur Druckerhöhungsgeschwindigkeit

unabhängige Variable (x) diastolischer Aortendruck (APd)
abhängige Variable (y) Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dp/dt max)

Ursache der Varianz	SAQ	F	MAQ	F-Wert	Signifikanz
Varianz zwischen dem Regressionskoeff. der Mittelwerte (BM) und dem mittleren Regressionskoeff. (BQ)	35983927,99	1	35983927,99	52,78	$p < 0,01$
Abweichung der Mittelwerte um ihre Regressionsgerade (BM)	6407736,37	1	6407736,37	9,40	$p < 0,01$
Varianz zwischen dem mittleren Regressionskoeff. (BQ) und dem individuellen Regressionskoeffizient (BJ)	918275,65	2	459137,82	0,67	$p > 0,01$
Abweichung um die individuelle Regressionsgerade	36810119,89	54	681668,89		
Globale Regression	286312223,99	1	286312223,99	207,26	$p < 0,01$
Abweichung um die gemeinsame Regressionsgerade	80120060,00	58	1381300,34		
Summe	3664632280,00	59			

0.700 L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ABRAHAMS,V.C., S.M.HILTON,AA.ZBOZYNA
The role of active muscle vasodilatation in the
alerting stage of the defence reaction.
J.Physiol. 171 (1964) 189
2. ALEXANDER,R.S.
Tonic and reflex functions of medullary sympathetic
cardio vascular centres.
J.Neurophysiol. 9 (1946) 205
3. BARD,PH.
Anatomical organization of the central nervous
system in relation to control of the heart and
blood vessels.
Physiol. Rev. 40 Suppl 4 (1960) 3
4. BAUMGARTEN,R. von, E.KANZOW,H.P.KOEPCHEN, F.TIMM
Beitrag zur Technik der extra- und intracellulären
sowie der stereotaktischen Mikroableitung im Gehirn.
Pflügers Arch.ges.Physiol.271 (1960) 245
5. BAUST,W., P.KATZ
Untersuchungen zur Tonisierung einzelner Neuronen
im hinteren Hypothalamus.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 272 (1961) 575

6. BAUST,W., H.NIEMCZYK, H.SCHAEFER, J.VIETH
Über ein pressosensibles Areal im hinteren Hypothalamus der Katze.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 274 (1962) 374
7. BAUST,W., H.SCHAEFER, H.WEIDINGER
Zur Organisation des sympathischen Kreislaufzentrums.
Cardiologia 40 (1962) 229
8. BAUST,W., H.NIEMCZYK
Studies on the adrenaline-sensitive component of the mesencephalic reticular formation.
J.Neurophysiol. 26 (1963) 692
9. BAUST,W.
Vegetative Innervation, Hirndurchblutung und Blutdruck im Schlaf.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 71 (1965) 798
10. BAUST,W.
Zentralnervöse Mechanismen emotionaler Kreislaufbelastung.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.Forsch. 32 (1966) 37

11. BAUST,W., H.HEINEMANN
The role of the baroreceptors and of blood pressure
in the regulation of sleep and wakefulness.
Exp.Brain Res. 3 (1967) 12
12. BAUST,W., H.NIEMCZYK
Der Einfluß mesencephaler Strukturen auf die phasische
Blutdruckregulation.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 301 (1968) 31
13. CHAI,C.Y., S.C.WANG
Localization of central cardiovascular control
mechanism in lower brain stem of the cat.
14. DE GEEST,H.,M.N.LEVY, H.ZIESKE
Carotid sinus baroreceptor reflex effects upon
myocardial contractility.
Circulat. Res. 15 (1964) 327
15. DE GEEST,H., M.N.LEVY, H.ZIESKE, R.I.LIPMAN
Depression of ventricular contractility by stimulation
of the vagus nerves.
Circulat. Res. 17 (1965) 222

16. DEGENRING, F.H., H.A.DITTMAR
Die Registriertreue verschiedener Herzkatheter.
Z.Kardiolog. 62 (1972) 753
17. DELGADO, P.
Circulatory effects of cortical stimulation.
Physiol.Rev. 40 Suppl. 4 (1960) 146
18. DITTMAR, H.A., F.H.DEGENRING
Untersuchungen über die Registriertreue des Mikrokatheters im Frequenzbereich von 1-10 Herz.
Z. Kreisl.-Forsch. 60 (1971) 212
19. FOLKOW, B., C.HEYMANS, E.NEIL
Integrated aspects of cardiovascular regulation.
in: Handbook of Physiology, Section 2 Circulation.
hsg. v. VISSCHER, M.B., A.B.HASTINGS, J.R.PAPPENHEIMER,
H.RAHN
Williams and Wilkens, Baltimore (1965) 1787
20. FOLKOW, B., E.NEIL
Circulation.
Oxford University Press, London (1971)

21. GAUER, O.H.
Kreislauf des Blutes.
in: Herz und Kreislauf
hsg.v. TRAUTWEIN, W., O.H.GAUER, H.P.KOEPCHEN
Urban & Schwarzenberg, München (1972) 81
22. GEIGY AG
Wissenschaftliche Tabellen.
7.Auflage
Basel (1969)
23. GLEASON, W.L., E.BRAUNWALD
Studies of the first derivative of the ventricular
pressure pulse in man.
J.clin.Invest. 41 (1961) 80
24. GRAUWILER, J.
Herz und Kreislauf der Säugetiere.
Birkhäuser, Stuttgart (1965)
25. HESS, W.R.
Die funktionelle Organisation des vegetativen
Nervensystems.
B.Schwabe & CO Verlag, Basel (1948)

26. HEYMANS, C., E. NEIL
Reflexogenic areas of the cardiovascular system.
Churchill, London (1958)
27. HILL, A. V.
The heat of shortening and the dynamic constant of
muscle.
Proc. roy. Soc. B 126 (1938) 136
28. HILL, A. V.
The mechanics of active muscle.
Proc. roy. Soc. B 141 (1953) 104
29. JAKOB, R.
Kontraktions- und Relaxationsphasen des Warmblüter-
herzens in situ bei normaler und herabgesetzter
Kontraktilität.
in Herzinsuffizienz (Pathophysiologie und Klinik)
Hsg.: REINDELL, H., J. KEUL, E. DOLL
Thieme, Stuttgart (1968)
30. KAADA, B. R.
Somato-motor, autonomic and electrocorticographic
response to electrical stimulation of rhencephalic
and other struktures in primates, cat and dog.
Acta physiol. scand. 24 Suppl. 83 (1951)

31. KLEVANS, L.R., G.L.GERBER
Facilitatory forebrain influence on cardiac component
of baroreceptor reflexes.
Am.J.Physiol. 219/5 (1970) 1235
32. KOCH, E.
Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs.
Steinkopf, Dresden (1931)
33. KOEPCHEN, H.P., P.LANGHORST, H.SELLER, J.POLSTER,
P.H.WAGNER
Neuronale Aktivität im unteren Hirnstamm mit Be-
ziehung zum Kreislauf.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 294 (1967) 40
34. KOEPCHEN, H.P.
Kreislaufregulation.
in: Herz und Kreislauf
hsg.v. TRAUTWEIN, W., O.H.GAUER, H.P.KOEPCHEN
Urban & Schwarzenberg, München (1972) 327
35. KORNER, P.I.
Integrativ neural cardiovascular control.
Physiol.Rev. 51/2 (1971) 312

36. KRAYENBÜHL, H.P.
Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels.
Bibliotheca cardiologica 23
Karger, Basel (1969)
37. KREBS, R., F. KERSTING
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger
Narkotika.
Anaesthesist 21 (1972) 153
38. KREMER, G.J., H. NIEMCZYK
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß
von Hirnstammstrukturen auf die Lipolyse in vivo.
Verh. dt. Ges. inn. Med. 77 (1971) 610
39. LEVY, M.N., M. NG, R. I. LIPMAN, H. ZIESKE
Vagus nerves and baroreceptor control of ventricular
performance.
Circulat. Res. 18 (1966) 101
40. LINDGREN, P.
Localization and function of the medullary vasomotor
center in infracollicularly decerebrated cats.
Circulat. Res. 9 (1961) 250

41. LÖFVING, B.
Cardiovascular adjustment induced from the rostral
cingulate gyrus.
Acta Physiol. Scand. 53 Suppl 184 (1961)
42. MASON, D.T., E.H. SONNENBLICK, J. ROSS, J.W. COVELL,
E. BRAUNWALD
Time to peak dp/dt : a useful measurement for
evaluating the contractile state of the human heart.
Circulation 31-32 Suppl. II (1965) 145
43. MASON, D.T., E.H. SONNENBLICK, J.W. COVELL, J. ROSS,
E. BRAUNWALD
Assessment of myocardial contractility in man:
Relationship between the rate of pressure rise and
developped pressure throughout isometric left
ventricular contraction.
Circulation 35-36 Suppl. II (1967)
44. MASON, D.T.
Usefulness and limitations of the rate of rise of
ventricular pressure (dp/dt) in the evaluation
of myocardial contractility in man.
Am.J. Cardiol. 23 (1969) 516
45. MASON, D.T., J.F. SPANN, R. ZELLIS
Quantification of the contractile state of the
intact human heart.
Am.J. Cardiol. 26 (1970) 248

46. MASON,D.T., E.BRAUNWALD, J.W.COVELL, E.H.SONNENBLICK,
J.ROSS
Assessment of cardiac contractility: The relation
between the rate of pressure rise and ventricular
pressure during isovolumic systole.
Circulation 44 (1971) 47
47. MIRSKY,I.
A critical review of cardiac function parameters.
Circulation 39-40 Suppl. III (1969) 147
48. MIRSKY,I., A.PASTERMAC, R.C.ELLISON
General index for the assessment of cardiac function.
Am.J.Cardiol. 30 (1972) 483
49. MITCHELL,J.H., L.L.HEFNER, R.G.MONROE
Performance of the left ventricle.
Amer.J.Med. 53 (1972) 418
50. MONNIER,M.
Physiologie des vegetativen Nervensystems.
in: Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen
Nervensystems.
hsg.v. MONNIER,M. Bd 1 Physiologie
Hippokrates, Stuttgart (1963) 52

51. MORGENSTERN,C., G.ARNOLD, U.HÜLJES, W.LOCHNER
Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen
hämodynamischen Bedingungen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 315 (1970) 173
52. MORGENSTERN,C., H.GOEBEL, W.LOCHNER
Die Beurteilung der Kontraktilität des Herzens.
Dtsch. med.Wschr. 97 (1972) 1563
53. NIEMCZYK,H., W.BAUST, R.SCHUMACHER
Der Einfluß di- und mesencephaler Strukturen auf die
phasische Kreislaufregulation.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74 (1968) 700
54. NIEMCZYK,H., W.POEPLAU, R.SCHUMACHER
Der Einfluß di-,mes- und metencephaler Strukturen auf
die tonische Kreislaufregulation.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969) 156
55. NIEMCZYK,H.
Untersuchungen über den Einfluß des Hirnstammes
auf den Blutdruck.
Habilitationsschrift, Mainz (1970)

56. OBERHOLZER, R.J.H.
Circulatory centers in medulla and midbrain.
Physiol.Rev. 40 Suppl. 4 (1960) 179
57. PACE, J.B., W.C. RANDALL, J.S. WECHSLER, D.V. PRIOLA
Alterations in ventricular dynamics induced by
stimulation of the cervical vagosympathetic trunk.
Am.J.Physiol. 214 (1968) 1213
58. PEISS, C.N.
Concepts of cardiovascular regulation: past, present
and future.
in: Nervous control of the heart.
Williams & Wilkins, Baltimore (1965)
59. PELLETIER, C.L., J.T. SHEPHERD
Circulatory reflexes from mechanoreceptors in the
cardio-aortic area.
Circulat.Res. 33 (1973) 131
60. POEPLAU, W., H. NIEMCZYK, G.H. KREMER
Die Veränderungen der zentralnervösen Kreislauf-
regulation durch Barbiturate.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 77 (1971) 144

61. RANDALL, W.C., J.S. WECHSLER, J.B. PACE, M. SZENTIVANYI
Alterations in myocardial contractility during
stimulation of the cardiac nerves.
Am.J.Physiol. 214 (1968) 1205
62. REINOSO-SUAREZ, F.
Topographischer Hirnatlas der Katze für experimentell-
physiologische Untersuchungen.
Merck, Darmstadt (1961)
63. REUTHER, P., H. NIEMCZYK, N. TREESE
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß
supramedullärer zentralnervöser Strukturen auf die
Einstellung bestimmter Parameter unter Ruhebedingungen
Verh. dtsch. Ges. inn.Med. 80 (1974) 235
64. ROSKAMM, H.
Häodynamik und Kontraktilität des gesunden und des
kranken Herzens bei körperlicher Belastung.
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 37 (1972) 42
65. ROSKAMM, H., K. WINK, H. REINDELL
Die Arbeitsweise des Herzens bei chronischer
Mehrbelastung (Sportherz).
Med.Klin. 67 (1972) 1097

66. RUSHMER, R.F.
Cardiovascular dynamics.
3rd edition
W.B.Saunders, Philadelphia (1970)
67. RUSHMER, R.F., O.A.SMITH
Cardiac control
Physiol.Rev. 39 (1959) 41
68. SCHAEFER, H., H.NIEMCZYK
Kurzer Abriß der Kreislaufregelung.
in: Essentielle Hypertonie. Klinik, Psychophysiologie
und Psychopathologie.
hsg.v.EIFF, A.W.v.
Thieme, Stuttgart (1967) 1
69. SCHAEFER, H.
Physiologie der Blutdruckregelung und der arteriellen
Hypertonie.
Therapiewoche 24/16 (1974) 1716
70. SIEGEL, J.H., E.H.SONNENBLICK
Isometric time tension relationship as an index
of myocardial contractility.
Circulat.Res. 12 (1963) 597

71. SIEGEL, J.H., E.H. SONNENBLICK
The quantification of myocardial contractility in
dog and man.
Cardiologia 45 (1964) 189
72. SOGA, D., R. BEER
Myokardkontraktilität und Narkose.
Anaesthesist 21 (1972) 165
73. SONNENBLICK, E.H.
Implications of muscle mechanics in the heart.
Fed. Proc. 21 (1962) 975
74. STEIN, E.
Herz und Kreislaufdynamik bei Hypertonie.
in: Arterielle Hypertonie, Pathogenese, Klinik und
Therapie
hsg.: HEINTZ, R., H. LOSSE
Thieme, Stuttgart (1969) 134
75. TAYLOR, R.R., J. ROSS, J.W. COVELL, E.H. SONNENBLICK
A quantitative analysis of left ventricular myocardial
function in the intact, sedated dog
Circulat. Res. 21 (1967) 99

76. THURAU, K.
Aspekte zur Pathophysiologie der Hypertonie.
Münch.med.Wschr. 116 (1974) 592
77. TRAUTWEIN, W.
Erregungsphysiologie des Herzens.
in: Herz und Kreislauf
hsg: TRAUTWEIN, W., D.H.GAUER, H.P.KOEPCHEN
Urban & Schwarzenberg, München (1972)
78. TREESE, N., H.NIEMCZYK, P.REUTHER
Tierexperimentelle Untersuchungen über die myokardiale
und zentralnervös ausgelöste Wirkung von Ketamin
auf das Herz-Kreislauf-System.
Anaesthesist 22 (1973) 117
79. UVNÄS, B.
Central cardiovascular control.
in: Handbook of Physiology, Section 1, Neuro-
physiology II
hsg.v. FIELD, J., H.W.MAGOUN, V.E.HALL,
Williams and Wilkens, Baltimore (1960) 1131
80. VAN CITTERS, R.L., D.L.FRANKLIN, R.F.RUSHMER
Left Ventricular Dynamics in Dogs during anaesthesia
with alpha-chloralose and sodium pentobarbital
Amer. J. Cardiol. 13 (1964) 349

81. VATNER, ST.F., CH.B.HIGGINS, D.FRANKLIN, E.BRAUNWALD
Extend of carotid sinus regulation of the myocardial
contractile state in conscious dogs.
J.Clin.Invest. 51/4 (1972) 995
82. VERAGOUT, U.P., H.P.KRAYENBÜHL
Estimation and quantification of myocardial contrac-
tility in the closed chest dog.
Cardiologia 47 (1965) 96
83. WAGNER, R.
Die Regulierung des Blutdruckes als Beispiel einer
Regler-Einrichtung.
Naturwiss. 37 (1950) 128
84. WANG, S.C., S.W.RANSON
Autonomic responses to electrical stimulation of the
lower brain stem.
J.Comp.Neurol. 71 (1939) 437
85. WANG, S.C., C.Y.CHAI
Central control of sympathetic cardioacceleration
in medulla oblongata of the cat.
Am.J.Physiol. 202 (1962) 31

86. WEIDINGER, H., L. FEDINA, H. KEHREL, H. SCHAEFER
Über die Lokalisation des "bulbären, sympathischen
Zentrums" und seine Beeinflussung durch Atmung und
Blutdruck.
Z. Kreisf.-Forsch. 50 (1961) 229
87. WEIDINGER, H., R. HETZEL, H. SCHAEFER
Aktionsströme in zentrifugalen vagalen Herznerven
und deren Bedeutung für den Kreislauf.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 276 (1962) 269
88. WEIDINGER, H.
Das Vasomotorenzentrum in der medulla oblongata.
Versuch zur Bestimmung seiner Lage und Funktion.
Habilitationsschrift 1966, Heidelberg

Herrn Professor Dr. med. H. Niemczyk (Ärztlicher Direktor des Städt. Marienkrankenhauses Amberg) danke ich für die Überlassung des Themas der Arbeit, besonders gilt mein Dank für seine Anregung und Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. med. J. Dudeck (Institut für Medizinische Statistik der Universität Gießen) danke ich für die Beratung bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Geboren am 8. Juli 1948 in Neuwied als drittes Kind des Lehrers Engelbert Treese und seiner Ehefrau Katharina, geb. Bott.

Nach 4 Grundschuljahren Gymnasialzeit von 1959 bis 1965 am Neusprachlichen Gymnasium in Neuwied.

2-jähriger Stipendiatenaufenthalt am Atlantic-College, Süd Wales, Großbritannien mit A Level Examen des London Education Bord im Sommer 1967.

Herbst 1967 Erwerb der Berechtigung zum Studium an deutschen Hochschulen in Mainz und Immatrikulation in die Medizinische Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. Vorklinische Ausbildung mit Naturwissenschaftlicher Vorprüfung, Herbst 1968, und Ärztlicher Vorprüfung, Sommer 1970, sowie gesamte klinische Ausbildung mit abschließender Ärztlicher Prüfung am 18. Juni 1973 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Medizinalassistentenzeit an der Universitätsklinik in Mainz und dem Städt. Marienkrankenhaus in Amberg. Januar 1974 Erwerb des ECFMG-Certificate. Approbation am 10. September 1974.

Zur Zeit Facharztausbildung für Innere Medizin.

